Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. Paul Martini

Die Wirkung der verschiedenen Depotinsuline

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn

Vorgelegt am 10. Juni 1939

von

Fritz Rösel aus Bad Godesberg

Druck: K. Eberwein, Godesberg, Kirchstraße.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Martini.

Korreferent: Prof. Dr. Schulemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit!

Mit dem Insulin wurde dem Arzt das Mittel zur kausalen Behandlung des Diabetes mellitus gegeben. Jetzt, 18 Jahre nach der Entdeckung des Insulins, können wir sagen, daß sich die Hoffnungen, die auf das Inselhormon gesetzt wurden, nicht ganz erfüllt haben. So stellten z. B. Kestermann und Schleining bei Nachforschungen über die Lebensschicksale ihrer in den letzten 10 Jahren behandelten Diabetiker fest, daß trotz günstiger Augenblickserfolge „die Krankheitsdauer der Verstorbenen nicht wesentlich länger war als in der Vorinsulinära . Angesichts dieser Tatsache müssen die Versuche, ein verbessertes Insulin zu schaffen, als sehr dringlich gelten. Es kommt noch eine andere zuerst recht eigenartig anmutende Feststellung hinzu: Die Zahl der täglichen Insulineinspritzungen mußte bei vielen Kranken in letzter Zeit vermehrt und nicht, wie man vielleicht eher angenommen hätte, vermindert werden. Dafür ist wohl weniger ein Fortschreiten der Zuckerkrankheit als vielmehr die zunehmende Reinheit des Insulins verantwortlich zu machen. „Die ersten Insulinpräparate hatten eine 24—27stündige Wirkungszeit (Wolff). Sie enthielten neben dem Insulin noch andere Eiweißkörper, und man hat sich nun zur Vermeidung gefährlicher Zwischenfälle sehr bald bemüht, diese unerwünschten Begleitsubstanzen zu beseitigen. Es gelang das schließlich auch vollständig. Wir haben jetzt ein in Wasser gelöstes Insulin, das keine Beimengen enthält. Je reiner aber das Insulin hergestellt werden konnte, um so kürzer wurde auch seine Wirksamkeit. Unser jetziges Normalinsulin (N. I.) hat eine Wirkungsdauer von 4—6, maximal von 8 Stunden (Wolff). Ein

Diabetiker mit vollständiger oder nahezu vollständiger Inselinsuffizienz braucht also mindestens 3, meist 4 Injektionen N. I., wenn er einigermaßen befriedigend eingestellt sein soll. Am besten behandelt man den Schwerdiabetiker mit N. I., wenn viele kleine Insulindosen über den ganzen Tag verteilt gegeben werden (Bertram). Es ist leicht verständlich, daß sich diese Forderung praktisch nicht durchführen läßt.

Man hat auf verschiedene Weise versucht, mehrere tägliche Insulinspritzen zu vermeiden. Die Versuche, das Insulin zu verändern begannen schon bald nach der Entdeckung des Insulins. Man hoffte damals, Insulinpräparate zu finden, die überhaupt nicht mehr injiziert zu werden brauchten oder doch wenigstens Präparate mit einer Wirkungsdauer von mehreren Tagen. Man gab Insulin per os, nachdem man Alkohol, Alkalien, Salzsäure, Gallensäure, Saponine, Leberextrakte, Atropin oder sogar ein antitryptisches Ferment, das aus dem Ascaris lumbricoides gewonnen war, zugesetzt hatte. Einen praktischen Erfolg haben alle diese Versuche nicht gehabt. — Man suchte nach anderen Stoffen, die auch den Blutzucker senken und fand solche hauptsächlich in Guanidinderivaten (Synthalin, Anticoman, Omalkan). Da diese Präparate die Kohlehydrattoleranz verschlechtern, sind sie dem Insulin unterlegen (Schuler). Ein weiterer Grund für die Ablehnung dieser Mittel ist der, daß bei ihrem Gebrauch toxische Nebenerscheinungen auftreten (Heinsen u. Reinwein; Wolff).

Andere Applikationsarten wurden ausprobiert. Man gab Insulin perlingual, intratracheal, nasal, rektal, vaginal, intrakuan, perkutan. Zu große Dosen (3 bis 5fach bei perlingualer, 10fach bei perkutaner Applikation, 100fach bei Inhalation) und ungenaue Dosierung verhindern die praktische Anwendung dieser Möglichkeiten.

Bis jetzt ist man nur auf dem Wege, die Wirkungsdauer des injizierten Insulins zu verlängern, weitergekommen. Diese Wirkungsverlängerung versuchte man auf zweierlei Weise zu erreichen, einmal durch Zusatz gefäßkontrahierender Mittel und 2. durch kolloidale Trägersubstanzen, die das Insulin langsam abgeben. Zu den Insulinen der 1. Gruppe gehören das Insulin-Adrenalin und das Insulin-Hypophysin (Deposulin). Das Insulin-Adrenalin ist dänischen

Ursprungs und fast ausschließlich an dänischen Kliniken angewandt worden. Das Deposulin hat eine weitere Verbreitung gefunden. Auch an der Bonner Klinik ist es ausprobiert worden. Darüber s. u.

Als Insulinträger wurden für die 2. Gruppe der Verzögerungsinsuline die verschiedensten Substanzen gewählt. So setzte man dem Insulin zu Gummi arabicum, Olivenöl, Rizinusöl, Serum, Gelatine, Metacholesterin, Myricin, Lecithin, Tanninsäure, Lipoidgemische. Keiner von diesen genannten Stoffen hat sich als geeignet erwiesen. Entweder war die Resorption zu ungleichmäßig, od. es traten lokale Reizerscheinungen auf. Allerdings war es gelungen, durch Zusatz von Lipoidgemischen Depotinsuline (Durant-Insuline) herzustellen, die beim Leichtdiabetiker über 2—3 Tage wirksam waren. Diese Durantinsuline wurden mit einer besonderen Carpülenspritze intramuskulär injiziert. Katsch, Scholderer, Klatt und Umber u. Störring haben ungefähr 4 Jahre lang diese Insuline mit Erfolg angewandt. Dann konnte man sie auf einmal nicht mehr verwenden, da Reizerscheinungen an den Injektionsstellen auftraten. Die frühere, einwandfrei verträgliche Charge konnte „aus unerklärlichen Gründen nicht wieder hergestellt werden" (Umber, Störring, Glet).

Vo neinem Depotinsulin muß außer der verlängerten Wirkung gefordert werden, daß es sich gut injizieren und dosieren läßt. Die Depotgrundlage muß haltbar ,steril und reizlos sein. Sie muß vollkommen vom Gewebe resorbiert werden (Klein und Große). Am besten haben sich das Protamin und das Surfen als Insulinträger bewährt.

Heute stehen uns an Depotinsulinen zur Verfügung das Deposulin, das Protamin-Insulin (P. I.), das Zink-Protamin-Insulin (Z. P.I.) und das Depotinsulin Bayer.

1. Deposulin.

Deposulin ist eine Kombination von Insulin mit kleinen Mengen von Hypophysenhinterlappen-Hormon. Sicherlich wirkt es hauptsächlich durch Kontrakttion der Gefäße. Vielleicht spielt aber auch die dem Insulin antagonistische Wirkung des Hypophysins eine Rolle. Die Urteile über das Deposulin sind nicht übereinstimmend. Auf die

ersten günstig lautenden Berichte (Schweers, Taeger und Danish) folgten bald gegenteilige Äußerungen. „Nach unserer Auffassung tragen diese Insuline (Insulin-Hypophysin und Insulin-Adrenalin) die Bezeichnung Depotinsulin zu Unrecht," so urteilt Bertram. Krarup glaubt, daß es sich bei der Deposulinwirkung gar nicht um eine verlangsamte Aufnahme, sondern nur um eine zeitliche Verschiebung der Insulinresorption handelt (nach Wolff). Die gleiche Auffassung haben Hagedorn und Umber, Störring und Glet. Sie beobachteten eine stoßartige Insulinaufnahme nach dem Abklingen der vasokonstriktorischen Hypophysinwirkung. Es traten auch gleich schwere Insulinreaktionen wie beim N. I. auf, nur eben verspätet.

Neuerdings ist ein Zink-Deposulin hergestellt worden. Über Zinkzusatz s. u.

2. Protamin-Insulin (P. I.).

1935 stellte Hagedorn zum ersten Mal das P. I. her. Monoprotamine, die aus dem Laich der buntgefleckten Forelle gewonnen waren, setzte er dem Insulin zu. 10 Gewichtsteile Protamin verbinden sich mit einem Teil Insulin zu P. I. Die Protamine gehören zu den einfachsten uns bekannten Proteinen. Sie reagieren stark alkalisch. Das Insulinchlorhydrat hat dagegen eine stark saure Reaktion. Mit Hilfe einer 1%igen Na_2PO_4-Pufferlösung erhält das Gemisch die Reaktion des Blutes. Das P. I. hat bei pH = 7,2 die verzögernde Wirkung, da es nur bei einer solchen H-Ionen-Konzentration schwer löslich ist. Im Gegensatz zu den anderen Depotinsulinen hat das P. I. den Nachteil, daß es nicht gebrauchsfertig geliefert werden kann. Der Arzt oder der Patient selbst müssen vor dem Gebrauch den Phosphatpuffer zusetzen (0,2 g Pufferlösung auf 1 g Protamin-Insulin-Lösung). Nach der Mischung dieser beiden Lösungen muß das P. I. bald injiziert werden. Die Angaben, wie lange das fertige Gemisch noch wirksam ist, stimmen nicht überein. Nach Frey beträgt die Haltbarkeit maximal nur 24 Stunden, nach Hagedorn mehrere Wochen. Wie Wolf angibt, wirkt das P. I. am besten, wenn man das Gemisch etwa 5 Tage „altern" läßt. — Nicht vermischt, sind beide Lösungen unbegrenzt haltbar. — Bei der Dosierung ist

beim P. I. eine Umrechnung nötig, da 1,2 ccm des Gemisches 40 E enthalten und nicht 1 ccm, wie man es vom N. I. her gewöhnt ist.

Es ist wichtig, daß man das P.I., bevor es in die Spritze gezogen wird, gut umschüttelt, damit sich das Präzipitat, das nach der Mischung beider Lösungen entstanden ist, gleichmäßig verteilt (Bertram, Joslin, Strieck). „A mistake with regular insulin lasts for eight hours, but with protamin insulin persists for a whole day and more," sagt Joslin. Es ist leicht verständlich, daß gerade das Unterlassen des guten Umschüttelns zu Fehlern führt, denn die ersten Spritzen würden weniger Insulin enthalten, als vorgesehen ist; die letzten wären stattdessen insulinreicher.

Die langsamere Resorption von P. I. konnten Beecher und Krogh sicherstellen. Gewöhnliches Insulin, das sie injiziert hatten, konnten sie schon nach 45 Minuten im Gewebe nicht mehr nachweisen. Ganz anders verhielt sich das P. I., von dem sie feststellten, daß es noch bis zu 5 Stunden am Injektionsort vorhanden war.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß Scott und Fisher im Pankreas ein protaminähnliche Substanz, das „Spermin", auffinden konnten. Stötter glaubt daher, daß bei dem Gebrauch von P. I. vielmehr die physiologischen Vorgänge nachgeahmt werden als bei der Anwendung von P. I.

3. Zink-Protamin-Insulin (Z. P. I.).

Durch den Zusatz von Zink wird eine verlängerte Insulinwirkung erzielt. Wie Zink an Insulin gebunden ist, und auf welche Weise es wirkt, ist bis jetzt noch nicht bekannt.

1935 wiesen Scott und Fisher nach, daß im Pankreas und auch im Insulin relativ große Mengen Zink vorhanden sind. Das Molekulargewicht von Insulin wird auf 20 000 geschätzt. Es enthält dann 1,6 Zink, 1,5 Kobalt und 1,4 Cadmium. Setzt man dem Insulin mehr Zink zu, so erhält man ein Zink-Insulin. Es wurde festgestellt, daß das kristallinische Insulin mehr Zink enthält als das gewöhnliche Insulin. Treten bei der Kristallisation Schwierigkeiten auf, so lassen sich diese durch Zinkzusatz beheben. Wahrscheinlich sind überhaupt Zinkinsulin und kristallinisches Insulin identisch (Wolff). Die Wir-

kungsdauer ist bei beiden länger als beim N. I. Das Z. P. I. enthält auf 100 E 0,2 mg Zink in Form von $ZnSO_4$. Diese Zinkmenge soll nach Joslin auch auf die Dauer nicht toxisch wirken. Größere Zinkmengen würden die Wirkungsverlängerung wieder aufheben.

Das Z. P. I. ist im Gegensatz zum P. I. als wässerige Suspension beständig und wird gebrauchsfertig geliefert. Auch beim Z. P. I. muß darauf geachtet werden, daß es vor dem Gebrauch gut geschüttelt wird.

Z. P. I. wird in ausgedehntem Maße in den Vereinigten Staaten angewandt. „Z. P. I. is the family-doctor's type of insulin", schreibt Joslin. Alle amerikanischen und kanadischen Insulinfirmen sind schon dazu übergegangen, neben N. I. auch Z. P. I. herzustellen (Wilder).

Die Wirkungsdauer erstreckt sich, wie Joslin angibt, auf über 24 Stunden. Gleichzeitig ist aber auch der Wirkungseintritt verlangsamt. Die volle Wirksamkeit hat das Z. P. I. erst 6—8 Stunden post injectionem.

Ebenso wie Zink wirken auch Kobalt, Nickel, Cadmium und Calcium auf die Kristallisation des Insulins. Ein Protamin-Calcium-Insulin ist hergestellt worden, um das es aber sehr still geblieben ist. Nur Wagner teilt mit, daß es doch nicht so gut wirkt wie Z. P. I.

4. Depotinsulin Bayer.

Im P. I. und im Z. P. I. ist dem Insulin wieder Eiweiß zugesetzt worden. Umber, Störring und Föllmer befürchten, daß durch den Protaminzusatz anaphylaktische Reaktionen hervorgerufen werden können, „wenn auch Unverträglichkeiten bisher nicht häufig beabachtet wurden". Sie forderten deshalb, daß Eiweißkörper nicht als Insulinträgersubstanz verwendet werden sollen. Dem steht die Mitteilung von Becker-Freyseng und Veiel entgegen, es sei bis jetzt noch keine Eiweißreaktion auf den Protaminzusatz gesehen worden, und es seien auch keine Antigenreaktionen zu erwarten. Sie weisen hin auf Untersuchungen von Thompson, Schittenhelm und Weichardt an ähnlich gebauten Eiweißkörpern, die keine Eiweißreaktionen hervorrufen.

Sieht man von dieser noch nicht geklärten Frage ab, so besteht doch ein anderer Grund, der es wünschenswert erscheinen läßt, einen anderen Insulinträger zu verwenden: Das Protamin wird aus dem Laich der buntgefleckten Forelle gewonnen. Es handelt sich hierbei um eine Substanz, die nicht sehr leicht in großen Mengen zu beschaffen und daher ziemlich teuer ist. Ein anderer mindestens ebenso guter Insulinträger, der leichter und billiger zu gewinnen ist, wird natürlicherweise das Protamin verdrängen.

Die I. G.-Farbenwerke bringen seit 1938 ein Depotinsulin in den Handel, das als Trägersubstanz Surfen enthält. Dieses synthetisch hergestellte Produkt war schon vorher als Oberflächen- und Tiefenantiseptikum hrausgebracht worden. Es handelt sich dabei um ein Chinolinderivat (bis 2-methyl-4-aminochinolyl-6-carbamid-hydrochlorid). Dieses Depotinsulin Bayer ist wie P. I. und Z. P. I. eine homogene Suspension. Es enthält nur halb soviel Zink wie Z. P. I. (Umber). — Das Surfen-Insulin ist in letzter Zeit verbessert worden. Zuerst stand es in seiner Wirkung noch hinter dem Z. P. I. zurück; häufig traten lokale Reizerscheinungen auf. Jetzt mehren sich die Urteile, daß Z. P. I. und Surfen-Insulin gleichwertig sind (Umber, Störring, Föllmer-Robbers und Stoll-Beckmann und Weitzäcker-Strieck).

Wirkung auf den Blutzucker.

Neben der Frage nach der Verträglichkeit ist die wichtigste: Wie beeinflußt das betreffende Insulin den Blutzucker? Die Wirkung auf den Blutzucker ist von größerer Bedeutung als die Verminderung der täglichen Injektionen. So schreiben Linneweh und Eitel: „In Ergänzung zu amerikanischen Klinkern, die bei Anwendung des Protamin- und Protamin-Zink-Insulins bestrebt waren, in erster Linie die Spritzenzahl zu vermindern, sind wir darauf nicht so sehr bedacht, wie vielmehr auf einen regelmäßigen und in normaler Höhe liegenden Verlauf der Blutzuckerkurve."

Die Blutzuckerwerte sind also beim stoffwechselgesunden Menschen morgens am niedrigsten und nach den Mahlzeiten am höchsten. Nachts fällt der Blutzucker wieder ab. Die Blutzuckertageskurve erhält so eine nach oben konvexe Form (Banse). — Welche Bedeutung das Insulin als Regulatur des Kohlehydratstoffwechsels hat, ermißt

man am besten, wenn man gegenüberhält, daß die Zuckermenge im Blut eines Erwachsenen etwa 4—8 g beträgt und die Kost oft 500 g Kohlehydrate enthält. Der größte Teil dieser Kohlehydratmenge wird nach der Mahlzeit vom Blut aufgenommen, abtransportiert und wieder abgegeben (Hagedorn). Dauernd wird Insulin von den Langerhansschen Inseln sezerniert. Der Insulinbedarf des Körpers schwankt aber im Laufe des Tages. Am größten ist er nach den Mahlzeiten. Die Insulinsekretion wird hauptsächlich durch den Blutzucker reguliert. Je höher dieser ist, um so mehr Insulin wird abgegeben. Daneben besteht noch eine nervöse Regulation. Die Insulinsekretion ist also nicht gleichmäßig. Katsch unterscheidet eine „Basalsekretion" und eine „Stoßsekretion". Die vermehrte Insulinabgabe nach der Mahlzeit beseitigt die alimentäre Hyperglykämie, und es folgt eine hypoglykämisch eNachphase. — Leider gelingt es beim Diabetiker nicht, mit dem von außen zugeführten Insulin die normale Insulinsekretion nachzuahmen. Unser Bestreben muß aber dahin gehen, daß das Blutzuckertagesprofil so weit wie möglich dem des Gesunden angeglichen wird. Von besonderer Wichtigkeit ist es, große Blutzuckerschwankungen zu beseitigen. Gelingt das, so bessert sich bald der Allgemeinzustand des Kranken. Es ist nicht nötig, daß die Tageskurve ganz „geglättet" und „nivelliert" ist. Solche Kurven entsprechen nicht dem Blutzuckerverlauf eines gesunden arbeitenden, sondern dem eines gesunden hungernden und ruhenden Menschen (Becker-Freyseng u. Veiel).

Die Blutzuckerkurve eines Leichtdiabetikers, der ohne Insulin auskommt, hat den gleichen Verlauf wie die Kurve eines Gesunden. Lediglich das Niveau ist erhöht (Becker-Freyseng u. Veiel). — Beim Mittelschwer- und Schwerdiabetiker ist der Blutzuckertagesverlauf abhängig von der angewandten Insulinart. N. I. wirkt stoßartig. Bei der N. I.-Behandlung liegt der morgendliche Nüchternwert des Blutzuckers am höchsten. Dann senkt sich der Blutzucker unter dem Einfluß des schnell wirkenden Insulins. Da gewöhnlich höhere Dosen gegeben werden, als augenblicklich erforderlich sind, kommt es — wie Wolff angibt — zu einem ständigen Wechsel zwischen Unter- und Überdosierung. Nachts steigt der Blutzucker sehr stark an, weil der Abstand zwischen Abend- und Frühinjektion am größten ist.

So erhält das Blutzuckertagesprofil durch N. I. eine nach oben offene, konkave U- oder W-Form. Sie ist soweit das Spiegelbild der Normalkurve (Becker-Freyseng und Veiel). — Von Straub wird angegeben, durch eine nächtliche Insulingabe zu hohe Blutzuckernüchternwerte zu beseitigen. Bei Anwendung eines verzögernd wirkenden Insulins ist die Injektion während der Nacht überflüssig (Bertram).

Beim Gebrauch von P. I., Z. P. I. und Surfen-Insulin erhält die Blutzuckertageskurve wieder die konvexe Form, welche der des Stoffwechselgesunden entspricht (Banse; Becker-Freyseng und Veiel).

Fast in allen Veröffentlichungen über Depotinsuline finden sich die Angaben, daß bei Anwendung der Verzögerungsinsuline der Nüchternblutzucker niedriger, die tageszeitlichen Schwankungen geringer und Hypoglykämien seltener sind als mit N. I. Es gibt aber auch Zuckerkranke, bei denen man mit Depotinsulin nicht auskommt. „Bei vielen Diabetikern genügt es, wenn durch das künstliche Insulin eine annähernd konstante Herabsetzung des Blutzuckerniveaus erzeugt wird, indem die Eigenproduktion an Inselhormonen den postalimentären Mehrbedarf zu decken vermag. — Beim schwersten, labilen Diabetes können wir wohl vom neuen Insulinpräparat eine gewisse Zügelung des Blutzuckerspiegels erwarten, manche Schwankungen müssen aber doch noch durch Einzeleinspritzungen von rasch wirkendem gewöhnlichen Insulin bekämpft werden" (Constam). In solchen Fällen kommt man der physiologischen Insulinsekretion am nächsten, wenn man ein nicht zu hohes Insulindepot setzt (Nachahmung der Dauersekretion) und zu den Mahlzeiten N. I. spritzt (Nachahmung der alimentären Stoßsekretion) (Katsch). — Damit würde aber die Injektionszahl vermehrt, und praktisch wird eine solche Art der Insulintherapie auf die Dauer nur von den wenigsten Patienten durchgeführt.

Wirkung auf den Harnzucker.

Ist es gelungen, hohe Blutzuckerwerte herabzusetzen, so wird die Zuckerausscheidung vermindert; möglicherweise hört sie ganz auf. — Auch auf die Azetonkörperausscheidung sollen die Depotinsuline günstiger wirken (Joslin, Köster, Schnohr, Streck, Wagner.

— Nach Wolff soll dagegen N. I. bevorzugt werden. Allerdings könne P. I. in solchen Fällen unterstützend wirken). — Nicht unerwähnt lassen möchte ich die Mitteilungen, daß gelegentlich bei gut eingestellten Diabetikern erhebliche Glykosurien auftraten (Beckert, Umber). Die Spaltung des Insulinsystems und die Resorption des Insulins beruhen auf aktiven Gewebsleistungen. Umber nimmt an, daß diese Spaltung und die Insulinresorption nicht immer ganz gleichmäßig vor sich gehen. So kann es dann plötzlich zu großen Zuckerausscheidungen kommen.

Wirkung auf die Kohlehydrattoleranz.

Sehr häufig findet man in Berichten über Verzögerungsinsuline die Angaben, daß man bei der Depotbehandlung die tägliche Insulinmenge vermindern, beziehungsweise die Kohlehydrate vermehren könne (Becker-Freyseng und Veiel; Joslin; Katsch, Scholderer, Klatt; Kestermann und Schleining; Linneweh und Eitel; Schnohr; Umber, Störring, Glet). Das würde bedeuten, daß bei Anwendung der Depotinsuline die Kohlehydratverwertung besser ist als mit N. I. Für alle Diabetiker, bei denen der Blutzucker mit den neuen Insulinen günstiger beeinflußt werden kann als mit N. I., trifft das zu. Es muß aber bei diesen Angaben darauf geachtet werden, daß es sich auch wirklich um eine bessere Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch Depotinsulin handelt und nicht um eine Kohlehydratstoffwechselberuhigung, zu der es infolge der strengen Einhaltung der Diät und der geregelten Lebensweise bei fast jeder Krankenhausbehandlung kommt. Auch muß jede spontane Toleranzbesserung, wie sie oft vorkommt, sicher ausgeschlossen werden können.

Hypoglykämie bei Depotbehandlung.

Da bei der Insulindepotbehandlung die tägliche Spritzenzahl meist geringer und die Blutzuckerkurve häufig ausgeglichener ist als bei N. I.-Anwendung, sind Hypoglykämien seltener. Sie kommen aber doch vor, manchmal sogar ganz unerwartet. Hypoglykämien können das Zeichen einer verbesserten Toleranz sein (Kestermann

und Schleining). Insulinverminderung oder Kohlehydratvermehrung verhindern dann ein erneutes Auftreten der Anfälle. Unvermutet auftretende Hypoglykämien können die verschiedenste Ursache haben. Joslin zählt folgende Faktoren auf, mit deren Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel gerechnet werden muß:

1.) Launen in der Diät
2.) Launen in der Absorption der Nahrung
3.) Verminderung der Tätigkeit
4.) Irrtumsmöglichkeiten
   a) in der Mischung durch den Patienten (nur bei P.I.)
   b) im Maß der Dosis
   c) teilweiser Verlust während der Injektion
   d) schlechte Resorption von einer verhärteten Stelle
   e) Übertritt in eine kleine äußerlich unsichtbare Vene
   f) individuelle Absorptionsverschiedenheiten.

Der Zutritt der Menstruation mit ihrer bekannten insulinresistenten Wirkung kompliziert im anderen Falle das Bild.

Wichtig ist auch, das Umschütteln der Depotinsuline vor dem Gebrauch nicht zu vergessen, da sonst leicht der Rest aus einer Insulinampulle eine überwertige Wirkung hat. Bertram und Strieck haben mehrfach Hypoglykämien nach Außerachtlassung dieser Vorschrift gesehen.

Hypoglykämien treten — wenn mit Depotinsulin behandelt wird — gewöhnlich erst bei niedrigeren Blutzuckerwerten auf als bei demGebrauch von N.I. Bertram beobachtete Blutzuckerwerte bis 25 mg%, die ohne Schock vertragen wurden. Die absolute Höhe des Blutzuckers ist nicht allein ausschlaggebend für das Auftreten hypoglykämischer Reaktionen, sondern auch die Geschwindigkeit, mit welcher der Abfall des Blutzuckers erfolgt (Becker-Freyseng und Veiel; Frey).

Auf eins möchte ich hier noch hinweisen: der Blutzucker ist kein untrügliches Kennzeichen für die Entscheidung der Frage, ob es sich um „hypoglykämische" Erscheinungen handelt oder nicht. Es können Symptome der Hypoglykämie auftreten, ohne daß der Blutzucker erniedrigt ist. Als Ursache dafür wird die Verminderung des Liquorzuckers und eine Unterzuckerung des Zentralnervensystems angenom-

men (Becker-Freyseng u. Veiel; Wolff). Paralell laufen stets der Abfall der Liquorzuckers und das klinische Bild der Hypoglykämie (Dussik). Besonders im Verlauf von schweren Hypoglykämien kann es dazu kommen, daß der zur Schockbekämpfung zugeführte Zucker nicht mehr verwertet werden kann. Dann steigt der Blutzucker an, während die Symptome der Hypoglykämie weiterbestehen. So kam ein Patient Umbers auf einen Blutzuckerwert von 300 mg% bei anhaltenden hypoglykämischen Erscheinungen.

Hypoglykämien, die bei der Insulindepotbehandlung auftreten, sind ernster zu bewerten als diejenigen, die durch N.I.-Gebrauch hervorgerufen werden. Ihre Dauer ist wesentlich länger und ihre Behandlung schwieriger. Die hypoglykämischen Erscheinungen, die bei den beiden Behandlungsarten auftreten, stimmen nicht überein. Bei der N.I.-Hypoglykämie treten hauptsächlich neuro-vegetative Symptome auf: Zittern, Schwitzen, Herzklopfen; dazu noch Schwächegefühl, Heißhunger und häufig Sehstörungen. Die neuro-vegetativen Symptome werden durch die Antagonisten des Insulins hervorgerufen. Als Gegenregulation kommt es nach dem raschen Abfall des Blutzuckers durch N.I. zu einer vermehrten Abgabe von Adrenalin, Thyroxin und Hypophysenhormon, die dann das Auftreten der genannten Symptome verursachen (Umber, Störring, Föllmer).

Neuro-vegntative Symptome treten in der Hintergrund bei Hypoglykämien, die im Verlaufe einer Behandlung mit P.I., Z.P.I. oder Depotinsulin Bayer auftreten, da diese ein langsames Absinken des Blutzuckers bewirken, u. die Gegenregulation nicht erregt wird (Umber, Störring, Föllmer). Die Hypoglykämiesymptome sind bei diesen Insulinen viel uncharakteristischer. Sie treten ganz allmählich in Erscheinung. So langsam können sie auftreten, daß sie vom Patienten und auch von seiner Umgebung gar nicht bemerkt werden (Joslin). Erschwert wird ihre Erkennung noch durch den vorübergehenden Intelligenzdefekt, der jede Hypoglykämie begleitet (Constam) Häufig treten die Hypoglykämien nachts auf. Boller und Pilgerstorfer berichten, daß die meisten Patienten ihre Hypoglykämie verschlafen. Falta und Ioslin raten deshalb am späten Abend eine kleine Kohlehydratmahlzeit zu geben.

Es ist sehr wichtig, die Erscheinungen einer Depotinsulinhypoglykämie festzustellen, damit sie vom Beginn an wirkungsvoll bekämpft werden. Eine stundenlange Unterzuckerung führt zum Kollaps, der manchmal durch intensivste Therapie nicht mehr beseitigt werden kann. Das Auftreten deutlicher hypoglykämischer Reaktionen weist darauf hin, daß ein Kollaps droht (Boller und Pilgerstofer).

Die wichtigsten Symptome solcher Hypoglykämien sind starke Kopfschmerzen (oft von migräneartigem Charakter), Müdigkeit, Vergeßlichkeit, Konzentrationsschwäche, Desorientierung, Benommenheit und schließlich Bewußtlosigkeit. Häufig zeigen solche Patienten ein weinerliches Wesen, Brechreiz, Unruhe und Schlaflosigkeit. Schwitzen tritt häufig auf, wenn auch hier nicht so stark wie bei Hypoglykämien durch N. I. Schließlich wird der Puls klein und frequent; der Blutdruck sinkt; es treten Krämpfe auf, die stundenlang dauern können. Später besteht oft eine Amnesie für diese Erscheinungen. Sehstörungen (Amblyopie und Diplopie), sowie zentrale Ausfallserscheinungen (Aphasie, Alexie, Agraphie) wurden festgestellt (Banse; Becker-Freyseng u. Veiel; Beckert; Boller u. Pilgersdorfer; Constam; Joslin; Köster; Linneweh und Eitel; Strieck; Umber, Störring, Glet; Wolff).

Es können aber auch schwere Schocks ohne irgendwelche Vorboten auftreten (Umber, Störring, Glet).

Boller und Pilgerstorfer geben an, daß neurologische Symptome bei Depotinsulinhypoglykämien vielleicht häufiger sind als bei N. I.-Hypoglykämien. An solchen wurden beobachtet: Gleichgewichtsstörungen, feinschlägiger Tremor, Parästhesien der Mundgegend, Taubheit der Extremitäten, Deviation conjugée, Abducensparesen, Zwangslachen, Zwangsweinen, Grimassieren. Tonisch-klonische Krämpfe treten seltener auf als bei N. I.-Hypoglykämien; Reflexsteigerungen sind geringer (Boller und Pilgerstorfer; Constam; Wolff).

Abgesehen vom Negativismus sind psychiatrische Symptome bei Depotinsulingebrauch seltener als bei Anwendung von N. I. (Boller und Pilgerstorfer).

Aus der Aufzählung der Symptome, die bei Depotinsulinhypoglykämien vorkommen können, ist zu ersehen, wie schwierig die Diagnose sein kann, namentlich bei unvermutetem Auftreten. Es kann

unmöglich sein, den Beginn eines solchen Zustandes zu erkennen. Sind doch psychische Verstimmungen gelegentlich das einzige Symptom. In ihrer leichten Form ähnelt die Depotinsulinhypoglykämie den Spontanhypoglykämien, wie sie beim Stoffwechselgesunden vorkommen. Es ist verständlich, wenn bei der Art dieser Anfälle auch an andere Erkrankungen gedacht wird. So wurden Beckmann und Weitzsäcker einePatientin wegenTetanieverdachts und eine ander wegen Epilepsie eingewiesen. Bei beiden handelte es sich um Z. P. I. Hypoglykämien.

Wie die N. I.-Hypoglykämie kann auch die Depotinsulinhypoglykämie mit Heißhunger einhergehen. Aber auch das Gegenteil, Appetitlosigkeit, kommt vor. Solche Hypoglykämien sind besonders gefährlich, „da sie den Patienten veranlassen, die Kohlehydratezufuhr zu drosseln" (Constam).

Boller und Pilgerstorfer haben in einer Arbeit ihre Beobachtungen an 2 Diabetikern, die in der Z. P. I.-Hypoglykämie ad exitum kamen, veröffentlicht. Sie weisen auf weiche, leicht eindrückbare Beinödeme als ein schweres Symptom der Hypoglykämie hin. Solche Ödeme seien eine absolute Kontra-Indikation für die Fortsetzung der Z. P. I.-Anwendung. „Verschwinden die Ödeme bei Fortsetzung der Z. P. I.-Behandlung von selbst, so steht die Katastrophe unmittelbar bevor."

Die genannten Autoren berichten, daß alle nur möglichen therapeutischen Handlungen den ungünstigen Ausgang nicht mehr aufhalten konnten. Sie hofften, daß ein pathologisch-anatomisches Substrat den Mangel jeder antagonistischen Wirkung bei den beiden Kranken erklären würde. Sie dachten an eine Erkrankung der Nebennieren. Ihre Vermutung bestätigte sich nur einmal: Sie fanden bei der Autopsie Krebsmetastasen in beiden Nebennieren. Die Nebennieren des anderen Patienten waren unverändert. In diesem Falle nahmen sie eine funktionelle Nebenniereninsuffizienz an, wofür auch der ständig abnehmende Blutdruck und die zunehmende und schließlich vollkommene Adynamie vor dem Tode sprachen.

Abgesehen von solchen Zuckerkranken mit völligem Versagen der Gegenreglation können aber bei der Depotinsulinbehandlung ge-

fährliche Zustände vermieden werden, wenn stets die nötige Vorsicht bewahrt wird (Umber).

Kommt man aber doch in die Lage, eine Depotinsulinhypoglykämie behandeln zu müssen, so genügt eine einmalige Zuckergabe nicht, um einen solchen Zustand zu beseitigen. Die einzelnen Kohlehydratgaben brauchen nicht groß zu sein. Am wichtigsten ist es, daß sie häufig gegeben werden (Joslin). Bei einem drohenden Kollaps wird man noch Kreislaufmittel dazu geben.

Constam hat über 4 Fälle von Depotinsulinhypoglykämie berichtet, die aber alle nicht während der Krankenhausbehandlung, sondern nach der Entlassung aufgetreten sind. Der Insulinbedarf ist im Krankenhaus größer (Constam) und die Zuckertoleranz im allgemeinen schlechter, entsprechend der beschränkten körperlichen Tätigkeit. Der Einfluß der körperlichen Arbeit muß bei der klinischen Einstellung des Diabetikers berücksichtigt werden, da sonst gleich nach der Entlassung aus dem Krankenhaus der Zuckerstoffwechsel wieder in Unordnung kommt. Eine genaue ambulante Kontrolle sollte jeder Klinikbehandlung folgen. Idealerweise würde man jeden Zuckerkranken bei Ausübung seiner normalen Tätigkeit einstellen. Katsch ist an die Verwirklichung dieser Forderung gegangen. In einem besonderen Diabetikerheim stellt er seine Zuckerkranken unter Ausübung von Sport und Gartenarbeit ein. Auch an anderen Kliniken wendet man jetzt schon eine derartige „Arbeitstherapie" an.

Jedenfalls tut man gut, bei der Entlassung aus dem Krankenhaus vorsichtig zu sein. Es ist besser, einen Diabetiker mit etwas zu hohen Blutzuckerwerten zu entlassen, als daß nachher hypoglykämische Erscheinungen auftreten. Korrekturen, die den Blutzuckerverlauf möglichst gleichmääßig und normal gestalten sollen, können dann nach einigen Wochen vorgenommen werden (Heinsen und Reinwein). Wie Constam bei gelegentlicher, stärkerer körperlicher Anstrengung vorgeht, mögen folgende Vorschriften zeigen: „Vor einer Partie Golf soll man eine kleine Zwischenmahlzeit von ca. 25 g Kohlehydrat einnehmen und die P. Z. I.-Dosis um 5, vor einer Ski- oder Bergtour um 10 Einheiten herabsetzen. Zudem darf man auf Ski- und Bergtouren den Hunger mit Brot- und Mehlspeisen unbeschränkt stillen." — Zur Vermeidung von Hypoglykämien gibt Constam

seinen ambulanten Patienten möglichst nicht mehr als 40 E Z. P. I. am Tag. Becker-Freyseng und Veiel wehren sich gegen eine solche Beschränkung." Damit würde die Depotbehandlung für alle Schwerzuckerkranke wegfallen." Sie haben ohne Schaden Dosen bis zu 90 E Z. P. I. täglich gegeben.

Depotinsulin und Diät.

Und nun zur Frage der Kohlehydratverteilung. Frey und Umber, Störring, Glet heben als einen Vorteil der Depotbehandlung die Erleichterung der Kostform vor. Frey selbst betont aber, daß gelegentlich vorkommende und nicht dauernde Unregelmäßigkeiten in der Diät bei guter Depotinsulineinstellung erscheinungslos vertragen werden. „Berufe mit sehr unregelmäßigen Essenszeiten schließen den Gebrauch von P. Z. I. aus," schreibt Constam.

Bei der N. I.-Behandlung ist man mit der Verabreichung der Kohlehydrate abhängig von dem Zeitpunkt der Insulingaben, bzw. umgekehrt. Kurz vor der Mahlzeit wird das Insulin gespritzt. Sein Wirkungsmaximum erreicht das N. I. 2 bis 3 Stunden post injectionem (Banse: 2 Stunden p. i. — Constam: 3—6 Stunden p. i.), also gerade rechtzeitig, um den alimentären Blutzuckeranstieg zu beseitigen (Katsch, Scholderer, Klatt). Auch noch beim Deposulin ist es wichtig, daß die Hauptkohlehydratmenge „in den Streukegel des Insulins" gebracht wird, d. h. 6—7 Stunden nach der Deposulineinspritzung genommen wird (Holland und Weyer). Anders ist es bei P. I., Z. P. I. und Depotinsulin Bayer. Bei ihnen braucht man sich mit den Kohlehydratgaben nicht so sehr nach dem Zeitpunkt der Insulininjektion richten. Am besten werden die Kohlehydrate über den ganzen Tag verteilt gegeben (Bertram). An der Hagedornschen Klinik wird die Gesamtkohlehydratmenge folgendermaßen auf die drei Hauptmahlzeiten verteilt: $^2/_5$, $^2/_5$, $^1/_5$; an der Joslinschen Klinik dagegen $^1/_5$, $^2/_5$, $^2/_5$. Beide Arten der Kohlehydratverteilung sind angegeben für eine tägliche Depotinsulininjektion, die am Abend verabreicht wird. Wie Wolff angibt, erwies sich das Hagedornsche Schema als das bessere. Für eine morgendliche Depotinsulingabe ist die beste Kohlehydratverteilung $^1/_5$, $^2/_5$, $^2/_5$ (Wolff). Erwünscht sind

aber nicht nur drei, sondern noch mehr Mahlzeiten. Auf alle werden die Kohlehydrate verteilt. Strieck verabreicht bei 6 täglichen Mahlzeiten die Kohlehydrate folgendermaßen: Er gibt zum 1. Frühstück etwa 20% der täglichen Gesamtmenge, zum 2. Früstück 10%, zum Mittagessen 20—30% ,zum Nachmittag 10%, zum Abendessen 20 bis 30% und vor dem Zubettgehen 10%. Kurz nach der Depotinsulininjektion soll man mit der Zufuhr von Kohlehydraten etwas zurückhaltend sein, da die Depotinsuline noch nicht voll wirksam sind (Kestermann und Schleining). Zur Vermeidung hypoglykämischer Zustände muß jeder Kranke auch beim Gebrauch der Verzögerungsinsuline streng seine Diäät einhalten. Die Depotbehandlung darf nicht dazu führen, daß im Vertrauen auf die günstige Wirkung der neuen Insuline die Regelung der Ernährungsweise durchbrochen wird (Falta, Wagner).

Insulinmenge bei Depotbehandlung.

Beim N. I. kann wegen der stoßartigen Wirkung die Einzeldosis nicht beliebig gesteigert werden. Abgesehen vom Koma, wo der Insulinbedarf sehr groß ist, soll man nicht über 30—40 E N. I. pro dosi hinausgehen, da sonst die Hypoglykämiegefahr zu groß ist (Störring). Joslin gibt auch für das P. I. an, daß er aus mechanischen Gründen möglichst nicht über 40 E, die in 1 ccm enthalten sind, hinausgeht. Er fügt aber gleich hinzu, daß er, — wenn es erforderlich ist — auch 50 bis 60 E und noch mehr gibt. Er zitiert auch selbst eine Mitteilung von Rabinowitch, Fowler und Carcoran, die einer Diabetikerin mit Azidose und Gangrän 200 E P. I. gaben. Nach Becker-Freyseng und Veiel kann die Höchstmenge für eine Depotinsulininjektion nicht angegeben werden. Sie gaben 130 E als höchste Einzeldosis. — Bei den vor einigen Jahren ausprobierten Durantinsulinen (Katsch, Scholderer, Klatt u. Umber, Störring) sind noch größere Einzeldosen injiziert worden, so von Katsch und Mitarbeitern 500 E. Umber und Störring berichten sogar von einer Durantdosis von 900 E, nach der nur leichte neuro-vegetative Insulinreaktionen aufgetreten seien.

In vielen Berichten findet sich der Mitteilung von einem ge-

ringeren Insulinbedarf bei der Depotbehandlung (Hagedorn: Bei P. I. 15% Insulinersparnis; bei Z. P. I. sogar 30—40%, — Umber, Störring, Glet: Bei P. I. Insulinersparnis von ⅓; noch größer bei Z. P. I. — Wolff: Insulinersparnis von ¼ bei P. I. — Banse: Insulineinsparung von ⅕ bei Z. P. I. — Bertram: Insulineinsparung von ⅓ bei Z. P. I. — Becker-Freyseng und Veiel: Ersparnis von 10—56% bei Z. P. I. — Strieck: Insulinverminderung von 14% bei Z. P. I. — Umber, Störring, Föllmer: Insulineinsparung von ⅓ bei SurfenInsulin.) Andere Autoren (Constam, Frey) konnten bei der Depotbehandlung keine Insulinersparnis feststellen. Frey mußte sogar manchmal die tägliche Insulinmenge vergrößern. — Linneweh und Eitel weisen auf die Wirkungssteigerung des Insulins durch den Zusatz der resorptionsverzögernden Substanz hin. Diese Wirkungssteigerung sei die Ursache für die häufig beobachtete geringere Insulinmenge bei der Depotbehandlung und nicht ein geringerer Bedarf des Kranken an Insulineinheiten.

Injektionszahl bei Depotbehandlung.

Die Wirkungsdauer eines angewandten Insulins ist mitbestimmend für die Zahl der täglichen Injektionen. Die Angaben über die Wirkungslänge der Depotinsuline sind nicht vollständig übereinstimmend. Sie ist aber auch keine konstante Größe. Die Wirkungsdauer ist bei den einzelnen Patienten nicht gleich lang. Umber, Störring und Glet nehmen an, daß das Depotinsulinpräzipitat von den verschiedenen Patienten verschieden schnell aufgespalten wird. Aber selbst bei ein und demselben Patienten gibt es unterschiedliche Depotwirkungen je nach dem Ort der Injektion. Die verschiedene Vaskularisation der Gewebe muß als Hauptursache dafür angesehen werden (Hagedorn). Von praktischer Wichtigkeit ist die verkürzte Wirkungsdauer bei Azidose und bei Allgemein- und Lokalinfektionen (Joslin) Aus den Beobachtungen bei dem Gebrauch der Durant-Insuline hat sich ergeben, daß die Wirkungsverlängerung nicht beliebig gesteigert werden kann (Frey). Je länger die Insulinwirkung ist, um so später wird auch die volle Wirksamkeit erreicht. Damit entsteht eine gefährliche insulinarme Periode nach der Injektion. Das Z. P. I. erreicht

seine volle Wirksamkeit nach den Angaben von Kestermann und Schleining nach 2—4 Stunden, nach Joslin erst nach 6—8 Stunden. Seine Dauerwirkung soll 24 Stunden überschreiten. Wie Wolff angibt, dehnt sich sein Effekt sogar kumulativ bis zum 2. oder 3. Tag aus. Ähnlich äußern sich Becker-Freyseng und Veiel: „In einer länger dauernden Beobachtung macht sich diese Summation in einem weiteren Sinken der Nüchternebene erkennbar." — Für das P. I. wurde zuerst eine Wirkungsdauer von 18 Stunden angegeben, die durch weitere Verbesserung auf über 24 Stunden erhöht sein soll. Umber, Störring und Glet berichten aber, daß seine Wirkung praktisch nur 12 Stunden anhält. — Nach dem Bericht von Banse hält die Z. P. I.-Wirkung 24, die von Surfen-Insulin dagegen nur 16 Stunden an. Umber, Störring, Föllmer und Strieck berichten wiederum, das Surfen-Insulin stehe dem Z. P. I. in der Depotwirkung nicht nach.

Die Zahl der täglichen Insulinspritzen kann häufig bei der Depotbehandlung verringert werden. Wolff errechnete eine durchschnittliche Verminderung der Injektionen von 25%. 2 und sogar 3 Injektionen N. I. sollen durch eine einzige Injektion Z. P. I. ersetzt werden können (Heinsen und Reinwein; Kestermann und Schleining). Constam begrenzt den Gebrauch der Dauerinsuline zu sehr, wenn er zur Vermeidung von Hypoglykämien fordert, täglich nur eine Depotinsulininjektion zu geben. Er verwendet für die übrigen Injektionen — wenn solche noch erforderlich sind — nur N. I. Wohl gelingt es, einen insulinbedürftigen Leichtdiabetiker und häufig auch einen mittelschweren Diabetiker mit einer Spritze Depotinsulin einzustellen. Der Schwerdiabetiker wird dagegen besser auf 2 Injektionen eingestellt (Banse; Umber; Umber; Störring, Glet). Das bedeutet für diese Kranken meist auch schon eine Verminderung der täglichen Spritzenzahl. Bei einer einzigen sehr großen Depotinsulindosis wäre die Gefahr der Hypoglykämie zu groß (Strieck). Frey berichtet, daß er bei sämtlichen schwersten Diabetikern (23 Kranke) von 3 Injektionen N. I. auf 2 Injektionen Z. P. I. heruntergehen konnte. Dabei wurden fast alle, die vorher noch Zucker ausschieden, harnzuckerfrei.

Sollen auch mehr als 2 Injektionen Dauerinsulin am Tag gegeben werden? Umber, der für jeden Schwer- und Schwerstdiabetiker, so-

wie für jedes diabetsche Kind 2 Spritzen Depotinsulin pro die fordert, lehnt jede weitere Injektionsvermehrung mit Nachdruck ab. „Mehr als 2 Injektionen am Tag braucht auf die Dauer kein Diabetiker." — Gelegentlich findet man aber doch Mitteilungen über Patienten, die mit 3 Depotinsulin spritzen am Tag gut eingestellt waren (Wagner)

Menge, Zahl und Zeitpunkt der Insulingaben haben sich nach dem Insulinbedarf des Körpers zu richten. Es ist deshalb wichtig, sich bei der Einstellung und Umstellung auf Depotinsulin genau über die täglichen Blutzuckerschwankungen zu unterrichten. Braucht ein Kranker 2 Spritzen Dauerinsulin am Tag, so ist es nicht nötig, lange zu überlegen, wann die Injektionen gemacht werden sollen. Man gibt eine Spritze morgens, die andere am Abend (Banse; Umber). Becker-Freyseng und Veiel weisen darauf hin, daß die abendliche Insulinmenge häufig geringer sein kann als die morgendliche, da nachts weniger Kohlehydrate verbrannt werden als am Tage. Dazu kommt noch, daß nachts — wie Bertram mitgeteilt hat — das Glukoseäquivalent größer ist als am Tag (1 E Insulin bringt gewöhnlich ungefähr 2 g Zucker zur Verwertung; nachts dagegen 5 g). — Bei 2 täglichen Dauerinsulinspritzen muß man auf regelmäßige 11—12stündliche Pausen zwischen der Morgen- und der Abendinjektion achten, da es sonst zu leicht zu Wirkungsüberlagerungen kommt (Wolff).

Bei einer einzigen Depotinsulininjektion am Tage wird an den meisten Kliniken die Zeit vor dem ersten Frühstück zur Verabreichung bevorzugt. Aber auch am Abend ist das Depotinsulin gegeben worden. Heinsen und Reinwein berichten: „Die einmalige P. Z. I.-Dosis haben wir nicht nur morgens, sondern in einigen Fällen auch spät abends gegeben, genau so wie es schon vordem von Himsworth angegeben wurde. Abendliche Injektionen erscheinen besonders dann angezeigt, wenn die Blutzuckerkurve morgens hohe Werte aufweist und dann im Laufe des Tages abfällt." Sie weisen später noch einmal nachdrücklich darauf hin, daß die abendliche Injektion selbstverständlich nur bei morgendlichem Blutzuckermaximum möglich ist. Dem steht der Bericht von Robbers und Stoll entgegen: „Die Tages-

dosis als abendliche Injektion zu geben, hat sich uns nicht bewährt, weil die Blutzuckerwerte in der Nacht infolge des Fehlens von Kohlehydratzufuhr außerordentlich tief absinken, am folgenden Tag aber die abklingende Wirkung des Dauerinsulins nicht ausreichte, die über Tag eingenommenen Kohlehydrate zu kompensieren." Ähnlich äußern sich auch Becker-Freyseng und Veiel.

Andere Verhältnisse bestehen, wenn bei der Insulin-Behandlung N. I. und Depotinsulin kombiniert werden. So verordnet Joslin bei den meisten Patienten, die mit einer morgendlichen Z. P. I.-Spritze nicht auskommen, morgens das rasch wirkende N. I. und abends Z. P. I.

Depotinsulin spritzt man eine Stunde vor der Mahlzeit. (Die Angaben schwanken zwischen ½ und 1½ Stunden.)

Alle gebräuchlichen Dauerinsuline werden subkutan injiziert. — Ein Vorteil der Depotinsuline soll hier nicht unerwähnt bleiben: Bei manchen Patienten tritt ein lokaler Fettschwund an einer oft benutzten Injekionsstelle auf (Falta). Infolge der verminderten Injektionszahl und der geringeren Azidität der Depotinsuline tritt eine Lipodystrophie (nicht nur Lipatrophie, auch Lipomatose kommt vor) seltener auf (Joslin). — Es wird deshalb empfohlen, die Injektionsorte über den ganzen Körper zu verteilen, so daß keine Stelle öfter als einmal im Monat benutzt wird (Joslin).

Kombination von N. I. — und Depotbehandlung.

Beim Totaldiabetiker, dem ein Insulindepot gesetzt wurde, können alimentäre Blutzuckeranstiege durch zusätzliche N. I.-Injektionen vermieden werden (Constam, Katsch). Bei manchen Zuständen ist es günstig, gleichzeitig eine rasche und eine anhaltende Insulinwirkung zu erzielen. Dazu gehören vor allem Koma und Präkoma. Die Depotinsuline eignen sich, gemäß ihrer Wirkungsart, nicht zur Komabehandlung. Hier ist unbedigt N. I. indiziert. Aber ein Depotinsulin als Grundlage kann die N. I.-Gaben wirkungsvoll unterstützen (Störring; Umber). Auch bei Operationen und akuten In-

fekten bedient man sich häufig mit Vorteil der Kombination beider Insulinarten. Nach Strieck ist vor Operationen die Kombinationstherapie das Mittel der Wahl. — Ich erwähnte schon, daß Joslin als Regel morgens N. I. und abends P. I. gibt. Manchmal verabreicht er auch beide Insuline gleichzeitig. Er macht es dann so, daß er z. B. in einen Arm N. I. und in den anderen Arm P. I. spritzt. Manchmal soll es sogar von Vorteil sein, gleichzeitig 2 Injektionen P. I an verschiedenen Stellen zu machen (Joslin).

Hagedorn, der Entdecker des P. I., gibt als wichtigste Behandlungsarten an:

„1. Gewöhnliches Insulin am Morgen und Protamin-Insulin am Abend.
2. Zweimal täglich P. I.
3. Einmal täglich P. I. oder Z. P. I.
4. Gleichzeitige Injektion von Z. P. I. und gewöhnlichem Insulin, alle 24 Stunden."

Das sind Hinweise für den Arzt, Behandlungsmöglichkeiten, die für verschiedene Fälle Verwendung finden können, wie Hagedorn selber sagt. Bestimmte Regeln für die Einstellung gibt es nicht, und kann es auch nicht geben. Jedem Kranken muß die Behandlungsart zuteil werden, die für ihn persönlich die beste ist.

Umber lehnt eine Kombination von Depotinsulin und Altinsulin ab, außer bei vorübergehend erhöhtem Insulinbedarf wie bei Infekten, Verdauungsstörungen, Operationen, Coma incipiens. Die Kombination von P. I. und Altinsulin begünstige hypoglykämische Reaktionen. Auch Becker-Freyseng und Veiel hielten eine Kombination beider Insuline nie für erforderlich. Sie weisen auf die Gefahr der Verwechslung, wenn die Kranken selbst oder ihre Angehörigen die Injektionen vornehmen.

Der Vorschlag, N. I. und Depotinsulin in einer Spritze zu mischen und dann zu injizieren (Bertram, Heinsen u. Reinwein, Wagner), wird in anderen Veröffentlichungen nachdrücklichst abgelehnt, „wegen der unberechenbaren Wirkungsschwankungen, die durch die Verwandlung vom Insulinchlorid des Altinsulins in Insulinbase infolge der Mischung bedingt sind" (Umber).

Während der Umstellung von N. I. auf Depotinsulin steigt häufig der Blutzucker an und bleibt eine Zeitlang hoch; die mit dem Harn ausgeschiedene Zuckermenge wird größer (Joslin; Wolff). Wegen des langsamen Wirkungseintrittes ist mit einem vollen Effekt von Anfang an gar nicht zu rechnen. Die volle Wirksamkeit wird gewöhnlich erst nach 5—6 Tagen erreicht (Wolff). Das zu wissen, ist wichtig, damit nicht zu schnell die Insulindosis vergrößert wird, und dadurch schwere hypoglykämische Zustände hervorgerufen werden (Joslin). — Bertram geht bei der Umstellung folgendermaßen vor: Er stellt den Patienten zuerst optimal mit N. I. ein und zieht dann zunächst die Nacht- und die letzte Tagesinjektion zu einem Depot zusammen. Er glaubt, so am sichersten Überdosierungen zu vermeiden. Constam richtet sich nach der Regel von Wilder: Der Patient erhält am Morgen des ersten Tages die gesamte Tagesdosis in Form von Z. P. I. und vor den Hauptmahlzeiten $^2/_5$ der früheren Dosis N. I. Am 2. Tag bekommt der Patient wiederum dieselbe Dosis Z. P. I. und vor jeder Mahlzeit $^1/_5$ der früheren Dosis N. I. Am 3. Tag wird nur Z. P. I. in einmaliger Dosis verabreicht. So soll die Beunruhigung des Stoffwechsels in den ersten Tagen nach der Umstellung am besten vermieden werden. Becker-Freyseng und Veiel gaben sofort die gesamte Insulinmnge als Z. P. I., ohne noch N. I. zu injizieren. Sie glauben, daß man — von sehr labilen Kranken abgesehen — die Präparate von einem auf den anderen Tag wechseln kann.

Die Einstellung auf Depotinsulin gelingt bei den einzelnen Kranken nicht gleich gut. Es gibt Patienten, die mit Dauerinsulin sehr schwer einzustellen sind. Eigenartigerweise sind das häufig Zuckerkranke, die mit N. I. lange Zeit gut ausgekommen sind. Bertnard Smith glaubt, der Regulationsmechanismus dieser Menschen habe sich dem schnell wirkenden N. I. angepaßt (nach Constam). Solche Patienten sollen nicht umgestellt werden, auch nicht, wenn dabei eine Injektion am Tage fortgelassen werden kann. Derartige Beobachtungen werden von verschiedenen Klinikern berichtet. Joslin bemerkt dazu: „Moral for the young doctor: Don't attempt to teach an old

dog or a dog with established habits new tricks, especially when you cant't see him often." —

Soll ein Diabetiker, der vorher noch kein Insulin bekommen hat, von vornherein mit Depotinsulin behandelt werden, so sind wie bei der Neueinstellung auf N. I. Blut- und Harnzucker die Kriterien, die für die Insulinmenge und die Injektionszahl bestimmend sind. Strieck gibt als Anfangsdosis höchstens 20—30 E Z. P. I. bei einer Kost von 100—120 g Kohlehydrate, 1 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht und etwa 2000 Kalorien. Nach mehreren Tagen ändert er dann — falls es erforderlich ist — die tägliche Insulinmenge.

In den ersten Berichten wurde gefordert, jede Einstellung auf Depotinsulin in einer Klinik vorzunehmen. Zuletzt mehrten sich die Mitteilungen, daß bei aller Vorsicht mit Erfolg auch ambulant umgestellt werden konnte. Von 60 Patienten, über die Beckert berichtet, hat er bei 45 die Umstellung auf Surfen-Insulin in ambulanter Behandlung durchgeführt. Niemals seien unliebsame Zwischenfälle vorgekommen. Er stellte die Diabetiker auf 2 Injektionen ein, die am Morgen und am späten Nachmittag verabreicht wurden. Beckert ging dabei so vor, daß er zur Vermeidung von Hypoglykämien von vornherein mit dem Depotinsulin Bayer 4—20 E unter der bisherigen Altinsulindosis blieb. Becker-Freyseng und Veiel machen für das Z. P. I. den gleichen Vorschlag. — Für die ambulante Umstellung kommen nur Diabetiker mit geordnetem Kohlehydrathaushalt in Frage. Umber, Störring, Glet kontrollieren jeden 3. Tag Blut- und Harnzucker. In 14 Tagen sollen die Patienten zu voller Zufriedenheit eingestellt sein.

Indikation für Depotinsulin.

Gibt es nun besondere Indikationen für die Behandlung mit Depotinsulin? Hagedorn hält P. I. und Z. P. I. überall dort für indiziert, „wo die gewöhnlichen Präparate den Blutzucker nicht innerhalb mäßiger Grenzen zu halten vermögen." — Von besonderem Vorteil ist die Depotbehandlung bei apoplektischen, sowie herz- und gefäßkranken Diabetikern wegen der seltener auftretenden Schocks (Umber).

Joslin hat für die P. I.-Behandlung folgende Indikationen aufgestellt:

1. Frische Fälle (beim neu aufgetretenen Diabetes sollte immer die Depotbehandlung versucht werden, weil es wahrscheinlich ist, daß die Krankheit in diesem Stadium mit einer täglichen P. I.-Dosis beherrscht werden kann).
2. Hohe Nüchternblutzuckerwerte.
3. Häufige Verabreichungen.
4. Überempfindlichkeit gegen Insulin. (Es gibt aber auch Patienten, die — wie Joslin selbst an anderer Stelle anführt — stärker empfindlich gegen P. I. sind.)
5. Hepatomegalie (P. I. soll günstiger auf die vergrößerte Leber wirken als N. I.)
6. Lipodystrophie (s. o.).
7. Leichtere Zuckerkranke, Patienten mit Hyperlipämie, herzkranke Diabetiker.

Strieck fordert den fast ausschließlichen Gebrauch von Depotinsulin, wenn er schreibt: „Heute muß man nach meiner Ansicht jeden Diabetiker, der Insulin braucht, mit langsam wirkendem Insulin behandeln. Standardinsulin hat nur noch als rasch wirkendes Mittel in Notfällen, beim Koma, bei Infektionen und chirurgischen Komplikationen eine Anwendungsberechtigung. Ich erwähne, daß es auch in diesen Fällen in Verbindung mit Insulinmischungen angewandt werden soll."

Die Regel, bei Azidose N. I. zu spritzen (Wolff), ist nicht allgemein gültig. Becker-Freyseng und Veiel berichten über einen Patienten, dessen Harn am 2. Tag nach der Umstellung auf Z. P. I. frei von Aceton und Azetessigsäure war.

Die Frage, mit welcher Insulinart man Diabetiker mit komplizierenden Erkrankungen behandeln soll, wird nicht einheitl. beantwortet. Alle Möglichkeiten werden von den verschiedenen Autoren angegeben: Altinsulin, Dauerinsulin und Kombination beider Insuline. Es ist leicht ersichtlich, daß man nicht mit einem vorher festgelegten Heilplan an die Behandlung einer Komplikation herangehen soll. Wichtiger ist, zuerst einmal zu klären, wie die hinzugekommene Infektion oder die chirurgische Komplikation sich auf Harn- und

Blutzucker auswirken. Findet man keine wesentlich stärkeren Blutzuckerschwankungen ,so kann man beim Depotinsulin bleiben. Anderenfalls ist der ausschließliche oder zusätzliche Gebrauch von N. I. angezeigt. — Erwähnt soll noch werden, daß anscheinend die Basedow'sche Krankheit beim Diabetiker erstaunlich gut durch Depotinsulin beeinflußt wird (Hagedorn; Wolff).

Bei der Lebertherapie und zu Mastkuren kann auch Depotinsulin verwandt werden. Ob es dabei besser wirkt als N. I., ist fraglich.

Wegen der längeren Wirkungsdauer kommen die Depotinsuline besonders den Mittelschwer- und Schwerdiabetikern zugute (Banse). Beim totalen Diabetes, der glücklicherweise sehr selten ist, kommt man allerdings mit Verzögerungsinsulin allein nicht aus (Constam). Hier kommt die Kombination beider Insuline in Frage oder — wenn man nur eine Insulinart anwenden will — die ausschließlich N. I.-Therapie. Bei leichteren Diabetikern genügt häufig eine N. I.-Injektion vor einer kohlehydratreichen Mahlzeit. Man ergänzt so das bei der Mehrbelastung nicht ausreichende Eigeninsulin (Hagedorn).

Bei einer täglichen Insulininjektion ist die Entscheidung, ob N. I. oder Depotinsulin gewählt werden soll, vom Blutzucker, von der Kohlehydrattoleranz und vom subjektiven Befinden des Patienten abhängig zu machen (Becker-Freyseng und Veiel).

Wolff äußert die Hoffnung, daß durch Depotinsulin auch diejenigen Diabetiker von der Insulintherapie erfaßt werden, „die zwar des Insulins bedürfen, ihm aber ausweichen, weil sie die Belästigung durch die wiederholten täglichen Injektionen scheuen. Einer einzigen Injektion pro die mögen sie eher zustimmen. „Es scheint, als ob diese Hoffnung in Amerika schon beginnt, Wirklichkeit zu werden. Die Zahl der Diabetiker, die Insulin spritzen, soll in Amerika im Jahre 1937 um 70 000 angestiegen sein. Die Anregung zu dem vermehrten Gebrauch habe das P. I. gegeben. (Wagner nach einem Bericht von Joslin).

Bei diabetischen Kindern ist im Gegensatz zu erwachsenen Zukkerkranken nicht so großes Gewicht auf eine strenge Diät zu legen (Linneweh und Eitel). Wegen des Wachstums muß ihre Kost relativ kohlehydrat- und kalorienreicher sein als die des Erwachsenen. Zum guten Gedeihen ist eine normal zusammengesetzte Kost wünschens-

wert. Beim kindlichen Diabetes steht daher die Insulintherapie im Mittelpunkt der Behandlung. Es hat sich auch die früher so schlechte Prognose des kindlichen und jugendlichen Diabetes mit der Entdeckung des Insulins grundlegend geändert (Wolff). Durch die neuen Insuline können starke Blutzuckerschwankungen, die wegen der Labilität des kindlichen Kohlehydrathaushaltes häufig vorkommen, erheblich gemildert werden. Linneweh und Eitel kamen zu dem Urteil, daß das Depotinsulin Bayer beim kindlichen Diabetes „den bisher verwendeten Altinsulinen weit überlegen ist." Leichte Glukosurien, die bisher zur Vermeidung von Hypoglykämien in Kauf genommen wurden, konnten vollkommen vermieden werden, ohne daß Hypoglykämien auftraten. Ähnlich günstige Berichte gaben Frey für P. I. und Wagner für Z. P. I. — Wegen des stetigen Wachstums und der häufigen Infekte müssen diabetische Kinder öfters neu eingestellt werden. Stötter sah nicht so gute Erfolge von der Depotbehandlung bei jugendlichen Diabetikern. Seine Beobachtungen „sprechen nicht für die von Joslin ausgesprochene Erwartung, daß sich durch eine rechtzeitig eingeleitete Insulinbehandlung mit den Protamininsulinen die Entwicklung eines schweren Diabetes verhindern ließe." — Umber, Störring, Glet erwähnen, daß die größte Einsparung an Insulin durch die Depotbehandlung in der Regel bei jugendlichen, insulinempfindlichen Diabetikern erzielt wird.

Vorzüge und Schäden bei Depotbehandlung.

Die Vorteile der Depotbehandlung kommen in besonderem Maße arbeitenden Diabetikern zugute (Köster). Injektionen während der Arbeitszeit sind unnötig. Mit der erhöhten Stabilität des Blutzuckers werden Spontanhypoglykämien, die sich in psychischen Störungen, leichter Erregbarkeit und Nachlassen der Energie bemerkbar machen, seltener. Die Leistungsfähigkeit der Patienten wird gesteigert. Durch die Verminderung der täglichen Insulinspritzen wird die Infektionsmöglichkeit an den Injektionsstellen herabgesetzt. Katsch, Scholderer, Klatt sehen einen Vorteil der Depotbehandlung in der Möglichkeit, den verbliebenen Funktionsrest der Langerhansschen Inseln zu stützen. Bei Zufuhr einer basalen Insulinmenge

bleibt die regulatorische Erhebung des Insulinspiegels nach der Mahlzeit dem Eigeninsulin überlassen.

Bei allen Depotinsulinen treten gelegentlich lokale und sogar auch Allgemeinreaktionen auf. Durch das Surfen-Insulin sind in der ersten Zeit gehäuft Reizerscheinungen an den Injektionsstellen hervorgerufen worden. Nachdem das Präparat verbessert worden ist, werden sie jetzt seltener beobachtet. Aber mit Sicherheit können sie auch heute nicht vermieden werden (Umber). Die Reaktionen treten auf als Quaddeln und Infiltrationen, die mit Schmerzen einhergehen können. Manchmal wird die Insulinwirkung durch solche Infiltrate beeinträchtigt (Umber). Es ist nicht verwunderlich, wenn man bei manchen Patienten wieder auf N. I. zurückgehen muß, teils wegen auftretender Reizerscheinungen, teils weil die betreffenden Kranken überhaupt mit N. I. besser eingestellt sind. (Constam: Bei 8 von 50 mit Z. P. I. behandelten Diabetikern. — Wagner: Bei 3 von 29 mit P. I. — oder Z. P. I. — Behandelten. — Beckert: Bei 7 von 60 mit Depotinsulin Bayer behandelten Patienten.) — Interessant ist folgende Beobachtung von Bertram: Bei 3 Patienten traten lokale Reizerscheinungen auf nach Z. P. I. —, Surfen-Insulin- und nach N. I.-Gebrauch.

Auch bei der Depotbehandlung kommen Lipatrophien und Insulinödeme vor. Sie sind aber seltener als bei Anwendung des N.I. (Umber).

Eine Mitteilung von Banse soll nicht unerwähnt bleiben: „Zink-Protamin-Insulin löst bei der Injektion einen kurzdauernden brennenden Schmerz aus und hinterläßt stärkere Gewebsinfiltrationen, als wir es von den heutigen reinen Insulinpräparaten gewohnt sind. Die Injektionsstelle ist daher besonders häufig zu wechseln."

Der Wunsch nach einer weiteren Verbesserung der Depotinsuline wird nach den mitgeteilten Beobachtungen verständlich.

Von Juni 1937 bis jetzt wurden an der Bonner Klinik 48 Patienten mit Depotinsulin behandelt; 39 Diabetiker wurden klinisch und 9 ambulant auf die neuen Insuline umgestellt.

Von den 39 Zuckerkranken, deren Umstellung in der Klinik vorgenommen wurde, erhielten

4 Patienten Deposulin (Deposulin Brunnengräber),
3 Patienten Deposulin und P.I. (Insulin Leo-Retard),
1 Patient Deposulin und Depotinsulin Bayer,
20 Patienten P.I.
3 Patienten Z.P.I. (Zink-Protamin-Insulin Novo),
5 Patienten Depotinsulin Bayer,
3 Patienten P.I. und Depotinsulin Bayer.

Bei der Umstellung wurde grundsätzlich so vorgegangen, daß von einem auf den anderen Tag die Insulinarten gewechselt wurden. Die Zahl der Insulineinheiten und die Kohlehydratmenge wurden bei den meisten Patienten zunächst beibehalten.

Verträglichkeit.

Von den 8 Patienten, die mit Deposulin behandelt wurden, vertrugen 7 das Präparat, ohne daß irgendwelche Reizerscheinungen auftraten. Bei einem Patienten kam es während der Deposulinmedikation wiederholt zu Anfällen von Urticaria.

Das P.I., das 26 Kranken verabreicht wurde, vertrugen 25 Patienten gut. — Bei einer Zuckerkranken traten während der Umstellung auf P.I. Kopfschmerzen auf: der Blutzucker stieg an, und mit dem Harn wurde erneut Zucker ausgeschieden. Daraufhin erhielt die Patientin wieder N.I. Blut- und Harnzucker stiegen aber eine Zeitlang noch weiter an, und auch die Kopfschmerzen verschwanden nicht. Es entwickelte sich eine leichte Nieren-Entzündung. — Später wurde kein neuer Versuch gemacht, die Patientin auf P.I. umzustellen. Sicherlich ist es nicht berechtigt, zu behaupten, diese Patientin habe P.I. nicht vertragen.

4 Patienten haben ein subjektiv besseres Befinden bei P.I. angegeben.

Z.P.I. wurde von allen 3 Patienten gut vertragen. Dasselbe gilt vom Depotinsulin Bayer, mit dem 9 Patienten behandelt worden sind. Allerdings trat bei einer Zuckerkranken ein Gefühl von Ameisenlaufen nach der Injektion von Depotinsulin Bayer auf. Sie gab aber gleichzeitig an, sie vertrüge das Depotinsulin besser als N.I. als N.I.

Von den 9 Zuckerkranken, die ambulant umgestellt worden sind, erhielten 3 Patienten P.I., 1 Patient Z.P.I., und 5 Diabetiker bekamen Depotinsulin Bayer. 6 von diesen 9 Patienten gingen später wieder auf N.I. zurück. Eine Kranke klagte über Schwächegefühl, seitdem sie P.I. spritzte. Bei erneutem N.I.-Gebrauch trat es nicht mehr auf. — Ein Patient, der Z.P.I. erhalten hatte, wurde während einer Bronchopneumonie wieder auf N.I. umgestellt und blieb später dabei. — Bei einem anderen Patienten traten nach der Umstellung auf Depotinsulin Bayer Zitter- und Schwächegefühl auf. Er erhielt daraufhin wieder N.I. — In den Krankenblättern der übrigen 3 Diabetiker, die auch wieder auf N.I. übergingen, sind keine Gründe für die Bevorzugung des N.I. angegeben.

Im Anfang der Depotbehandlung ist immer vor der ambulanten Umstellung gewarnt worden. Seitdem die Wirkungsart der neuen Insuline genauer bekannt ist, ging man aber doch zu ihr über. Die genannten Zahlen zeigen, wie schwierig es noch ist, ambulant eine dauerhafte Einstellung zu erreichen, und welchen Vorteil die Klinikbehandlung mit den laufenden Harn- und Blutzuckerkontrollen bietet.

Hypoglykämien.

Die genannten Erscheinungen, welche die ambulant umgestellten Patienten veranlaßten, wieder N.I. zu spritzen, waren wahrscheinlich Symptome hypoglykämischer Natur. In der Klinik traten bei 4 von den 8 mit Deposulin behandelten Kranken Hypoglykämien auf. Die Symptome waren Hitzegefühl, Schwitzen, Zittern, Schwächegefühl, Schwindel, Herzklopfen, Hungergefühl.

Nur 2 von den 26 Patienten, die P.I. erhalten hatten, zeigten in der Klinik Erscheinungen hypoglykämischer Art. Bei einer Patientin traten Hitze und Elendsgefühl auf. Sofort gab man 10 g Traubenzucker; in der Folgezeit wurde das Insulin vermindert. Die Symptome wiederholten sich daraufhin nicht mehr. — Bei einem anderen Patienten kam es 5mal zu Anfällen von Schwitzen und leichtem Zittern. Die Dauer dieser Zustände betrug 10—30 Minuten. Der Kohlehydratstoffwechsel dieses Kranken war sehr labil. Auch durch P.I. konnte keine Stabilität des Zuckerhaushaltes erzielt werden. Der Patient gehört zu denen, die keinen Vorteil von der Depotbehandlung haben.

Eine andere Patientin, die auch P.I. bekam, gab an, sie habe zu Hause einen Tag lang eine auffallende Schlappheit und Unsicherheit in den Beinen verspürt. Vorher habe sie viel arbeiten müssen. Wahrscheinlich handelte es sich auch bei ihr um die Erscheinungen einer Hypoglykämie.

Wirkungsdauer.

Die längere Wirksamkeit der Depotinsuline äußert sich auch in dem Verlauf der Blutzuckertageskurven. Holland und Weyer haben die Stabilität von Blutzuckertageskurven auf folgende Weise berechnet und miteinander verglichen: „Addiert man die durch Bestimmung des Unterschiedes zweier aufeinanderfolgender Blutzuckerwerte gewonnenen Zahlen und dividiert diese Summe durch die Anzahl der Blutzuckerbestimmungen, so erhält man bei genügend häufigen Blutzuckerbestimmungen (zweistündlich während einer 24-Stunden-Periode) einen Wert, der mit ausreichender Genauigkeit einen zahlenmäßigen Vergleich der Stabilität zweier Blutzuckerkurven erlaubt". — Ich habe die gleiche Berechnung an den Tageskurven der folgenden Patienten ausgeführt. Es kamen für den Vergleich aber nur solche Diabetiker in Frage, bei denen während der N.I.- und der Depotinsulin-Periode möglichst gleiche Verhältnisse hinsichtlich Einheitenzahl und Kohlehydratmenge bestanden. — Je kleiner in der folgenden Aufstellung der errechnete Stabilitätsindex ist, um so geringer sind die täglichen Blutzuckerschwankungen. n bedeutet die Anzahl der täglichen Insulinspritzen.

1. A.M.
   $I_{N.I.}$ = 51,3 (1 Tageskurve); $n_{N.I.}$ = 3
   $I_{Depos.}$ = 71,2 (Mittel aus 2 Tagesk.); $n_{Depos.}$ = 2

2. A.B.
   $I_{Depos.}$ = 116,8 (Mittel aus 2 Tagesk.); $n_{Depos.}$ = 2
   $I_{P.I.}$ = 23,2 „ „ 2 „ $n_{P.I.}$ = 2
   (Bei P.I. aber sehr starke Schwankungen des Nüchternblutzuckers)

3. A.B. (1. Klinikbehandlung)
   $I_{N.I.}$ = 29,4 (Mittel bus 2 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 2
   $I_{P.I.}$ = 26,1 („ „ 5 „); $n_{P.I.}$ = 2
   $I_{N.I.}$ = 62 („ „ 2 „); $n_{N.I.}$ = 2
   $I_{P.I.}$ = 23,7 („ „ 3 „); $n_{P.I.}$ = 2

   A.B. (2. Klinikbehandlung):

   $I_{N.I.}$ = 73 (Mittel aus 3 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 3
   $I_{Depos.}$ = 66 („ „ 2 „); $n_{Depos.}$ = 2
   $I_{P.I.}$ = 22,3 („ „ 2 „); $n_{P.I.}$ = 2
   [bei P.I. 10 E mehr)

4. K.B.
   $I_{N.I.}$ = 34,3 (Mittel aus 2 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 3
   $I_{P.I.}$ = 41,3 („ „ 4 „); $n_{P.I.}$ = 2
   $I_{N.I.}$ 37,9 („ „ 2 „); $n_{N.I.}$ = 3

   (In der P.I.- uud in der 2. N.I.-Periode 10 E mehr als in 1. N.I.-Periode)

5. F.L.
   $I_{N.I.}$ = 66,9 (Mittel aus 4 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 3
   $I_{P.I.}$ = 46,1 („ „ 10 „); $n_{N.I.}$ = 2
   Bei P.I. 15 E mehr)

6. J.M.
   $I_{N.I.}$ = 66,5 (1 Tageskurve) ; $n_{N.I.}$ = 4
   $I_{P.I.}$ = 53,8 (Mittel aus 2 Tageskurven): $n_{P.I.}$ = 3

7. T.R.

$I_{N.I.}$ = 17,2 (Mittel aus 2 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 3

$I_{P.I.}$ = 30,5 („ „ 2 „); $n_{P.I.}$ = 2

$I_{N.I.}$ = 34 („ „ 4 „); $n_{N.I.}$ = 3

(In der P.I.-Periode 10 E weniger als in den beiden N.I.-Perioden)

8. C.Sch.

$I_{N.I.}$ 61,6 (Mittel aus 8 Tagesk.); $n_{N.I.}$ = 4; zuletzt 3

$I_{P.I.}$ = 29 („ „ 9 „); $n_{P.I.}$ = 2

(Bei P.I. 30 E mehr. — In der P.I.-Periode starke Nüchternblutzuckerschwankungen)

9. H.St.

$I_{N.I.}$ = 87,2 (1 Tageskurve) ; $n_{N.I.}$ = 3

$I_{P.I.}$ = 53,7 (Mittel aus 3 Tageskurven); $n_{P.I.}$ = 2

(Bei P.I. 5 E weniger; 15 g K. H. mehr)

10. T.W.

$I_{N.I.}$ = 74,4 (Mittel aus 3 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 3

$I_{P.I.}$ = 33,1 („ „ 5 „]; $n_{P.I.}$ = 3

11. E.F.

$I_{Depos.}$ = 45 (1 Tageskurve) ; $n_{Depos.}$ = 2

$I_{Dep.B.}$ = 26,6 [Mittel aus 2 Tageskurven]; $n_{Dep\,B.}$ = 2

12. J.M.

$I_{N.I.}$ = 29,8 (1 Tageskurve)]; $n_{N.I.}$ =3

$I_{Dep.B.}$ = 56 (1 „)); $n_{Dep.B.}$ = 2

(Bei Depotinsulin Bayer 10 E weniger).

13. B.N.

$I_{N.I.}$ = 61,3 (1 Tageskurve) : $n_{N.I.}$ = 2

$I_{P.I.}$ = 34,6 (Mittel aus 4 Tageskurven]; $n_{P.I.}$ = 1

$I_{Dep.B.}$ = 39 [1 Tageskurve) ; $n_{Dep.B.}$ = 1

[Bei P.I. und bei Depotinsulin Bayer 20 E weniger als bei N.I.)

14. M.W.

$I_{N.I.}$ = 15 [Mittel aus 2 Tageskurven); $n_{N.I.}$ = 3

$I_{P.I.}$ = 24 [„ „ 2 „]; $n_{P.I.}$ = 2

$I_{Dep.B.}$ = 41,7 („ „ 3 „]; $n_{Dep.B.}$ = 2

Die Werte der aufgeführten Stabilitätsindices sind verhältnismäßig groß. Das liegt daran, daß mir nicht 12 tägliche Blutzuckerbestimmungen zur Verfügung standen, wie es Holland und Weyer für wünschenswert erachten. Um Zufälligkeiten so weit wie möglich auszuschalten, habe ich überall da, wo es angängig war; den mittleren Stabilitätsindex aus mehreren Tageskurven errechnet.

Aus der Aufstellung geht hervor, daß bei 7 Patienten durch P.I. eine stabilere Einstellung erreicht wurde als durch N.I 2mal war die Sabilität besser bei N.I als bei P.I. und einmal bei N.I. besser als bei Depotinsulin Bayer. Bei einer Patientin (T.R.) waren die Tagesschwankungen in der 1. N.I.-Periode kleiner und in der 2. N.I.-Periode größer als in der P.I.-Periode. Der Vergleich von Deposulin zu P.I. (2mal) und Depotinsulin Bayer (1mal) fiel immer zu Ungunsten des Deposulins aus. Bei zwei Vergleichsmöglichkeiten von N.I. zu Deposulin wurde einmal durch Deposulin eine etwas größere (mit 2 statt 3 Injektionen wenig geringere Schwankungen) und einmal eine geringere Stabilität erreicht. – Zwischen P.I. und Depotinsulin Bayer war einmal kein Unterschied festzustellen; einmal war die Stabilität bei P.I. größer.

Seltener auftretende Hypoglykämien sind auch ein Maß für eine stabilere Einstellung. — So traten bei 3 Patienten beim Gebrauch von N.I. Hypoglykämien auf. Nachdem die Kranken auf dieselbe Tagesmenge P.I. umgestellt waren, kam es trotz erniedrigten Nüchternblutzuckers nicht mehr zu hypoglykämischen Reaktionen. Dasselbe wurde beobachtet bei einer Patientin, die bei der Umstellung von N.I. auf P.I. 15 E am Tage weniger bekam und bei einem Patienten, dessen Insulinmenge bei Anwendung von Depotinsulin Bayer um 10 E gesenkt wurde, obwohl jetzt die einzelne Injektion mehr Insulineinheiten enthielt als bei dem Gebrauch von N.I. Ein anderer Patient, der 3mal 40 E N.I. erhielt, zeigte zweimal deutliche hypoglykämische Reaktionen, jedesmal nachts. Am Morgen klagte er immer über ein starkes Hungergefühl. Nachdem die abendliche N.I.-Gabe durch P.I. ersetzt war, traten keine Insulinreaktionen mehr auf. Das morgendliche Hungergefühl war geringer als vorher. — Bei einem anderen Patienten mußte in der Klinik das Insulin vermehrt werden. Als von 90 E auf 100 E N.I. (30-30-20-20) gesteigert wurde, mach-

ten sich hypoglykämische Erscheinungen bemerkbar. Man mußte wieder auf 90 E zurückgehen. Eine weitere Steigerung war bei N.I. nicht möglich. Als der Kranke P.I. erhielt, wurden 100 E (30-30-40) reaktionslos vertragen.

Einheitenzahl.

Die Einheitenmenge an Deposulin war bei allen damit behandelten Patienten dieselbe wie bei dem Gebrauch von N.I.

Bei 18 mit P.I. Behandelten war ein Vergleich der Depotinsulin mit der N.I.-Menge möglich. 12 Diabetiker erhielten von beiden Insulinen gleiche Mengen. Sechsmal konnte die Einheitenzahl bei P.I. vermindert werden (um 35, 30, 20, 15, 15, 10 E). Bei den beiden Patienten, deren Insulinmenge um 35 bzw. 30 E herabgesetzt wurde, spielt aber auch die Besserung ihres Kohlehydrathaushaltes eine Rolle. Einmal mußte die Insulinmenge von 70 E N.I. auf 100 E. P.I. erhöht werden. Der Blutzucker des betreffenden Patienten wies starke Schwankungen auf. Auch mit P.I. konnte keine gute Einstellung erreicht werden.

Für Depoinsulin Bayer hatte ich nicht genügende Vergleichsmöglichkeiten gegen N.I.

Injektionszahl.

6 von 8 mit Deposulin behandelte Kranke erhielten 2 Spritzen am Tag. 1 Patient bekam 3 Injektionen und ein anderer 1 Einspritzung. Wie der Kranke mit dieser einen Deposulingabe auskam, kann nicht beurteilt werden, da die Beobachtungszeit zu kurz ist. — Viermal konnte die tägliche Spritzenzahl von 3 bei N.I. auf 2 bei Deposulin herabgesetzt werden.

Mit der Umstellung von N.I. auf P.I. wurde bei 9 Diabetikern die tägliche Spritzenzahl von 3 auf 2, bei 3 Kranken von 2 auf 1 und bei einem Diabetiker von 4 auf 3 verringert. — Bei 3 Patienten wurden bei beiden Behandlungsarten 2 Injektionen und bei einem Patienten jedesmal 3 Injektionen gegeben. Bei dem letzten Patienten wurde aber der Blutzucker durch P.I. günstiger beeinflußt als durch N.I.

Die meisten Patienten brauchten 2 Injektionen P.I. Nur vier kamen mit einer einzigen P.I.-Gabe am Tag aus. Zwei Kranke erhielten 3 Spritzen pro die.

Z.P.I. wurde 2 Patientinnen je einmal und einer Patientin zweimal am Tag verabreicht.

Vom Depotinsulin Bayer bekamen 8 Patienten 2 Injektionen. Eine Patientin, die vorher mit einer Spritze P.I. auskam, war auch mit einer Spritze Depotinsulin Bayer gut eingestellt. Bei 3 Kranken konnte bei der Umstellung von N.I. auf Depotinsulin Bayer die Injektionszahl von 3 auf 2 verringert werden.

Wirkung auf Blut- und Harnzucker.

Soll die Wirksamkeit zweier Insuline miteinander verglichen werden, so ist die Voraussetzung, daß die Beobachtungsperioden genügend lang sind (Martini). Wenn ein Patient schon in den ersten Tagen der Klinikbehandlung auf Depotinsulin umgestellt wird, so kommt er für den Vergleich von N.I. und Dauerinsulin nicht mehr in Frage. — Bei der Wirksamkeitsprüfung eines Insulins müssen alle Mitursachen, die sich auf den Blutzucker auswirken können, sicher ausgeschaltet werden (Martini). Vor allem dürfen keine Änderungen in der Diät vorgenommen werden, damit eben nur der Einfluß des neuen Insulins sich auf Blut- und Harnzucker auswirken kann. Patienten mit Toleranzschwankungen müssen von der Prüfung ausgeschlossen werden. Eine genaue klinische Untersuchung über die Wirkung der Depotinsuline kann nur an Diabetikern mit lange bekanntem, stabilem Zuckerhaushalt vorgenommen werden (Umber, Störring, Föllmer). Damit schrumpft die Zahl der Kranken, die dieser Forderung entsprechen, stark zusammen.

14 Patienten, die längere Zeit zur Einstellung ihres Diabetes in der Klinik lagen und auf Depotinsulin umgestellt wurden, sollen hier angeführt werden. Bei Patienten mit stabilem Blut- und Harnzucker berechnete ich die mittleren Blut- und Harnzuckerwerte und ihre mittleren Fehler, für welche die Formel gilt

$$v_{Bz} = \sqrt{\frac{(BZ\text{-}bz_1)^2 + (Bz\text{-}bz_2)^2 + \cdots (Bz\text{-}bz_n)^2}{n}} \text{ (Martini)}$$

Dabei ist BZ der mittlere Blutzucker; bz1 bis n sind die einzelnen Blutzuckerwerte, und n ist die Anzahl der Blutzuckerbestimmungen. vHZ wurde nach derselben Formel berechnet.

Der mittlere Fehler ist ein Maß für die Schwankungen des Blut- bzw. des Harnzuckers. Sein dreifacher Wert übersteigt bei einer stabilen Einstellung nicht die Höhe des mittleren Blutzuckers bzw. des mittleren Harnzuckers (Martini).

Bei Kranken mit stark schwankendem Blut- und Harnzucker habe ich auf die Errechnung der Mittelwerte verzichtet, weil sie bei solchen Diabetikern leicht ein falsches Bild geben. Die Schwankungen sind auch meist so unberechenbar, daß es gar nicht berechtigt ist, sie irgendwie rechnerisch auszuwerten und dann daraus Schlüsse zu ziehen. Ich glaube aber doch, daß ich auch diese Patienten nennen muß, wenn ich genau Erfolg und Mißerfolg bei der Depotbehandlung abwägen will. Ich begnüge mich dann damit, nur anzugeben, daß starke Schwankungen vorhanden sind, und in welchem Bereich diese Schwankungen liegen.

Bei den meisten Patienten, deren Mittelwerte ich errechnen konnte, ist die günstige Beeinflussung durch Dauerinsulin so augenscheinlich, daß man bei Gegenüberstellung der Zahlen für die N.I.- und für die Depotinsulin-Periode sofort den Unterschied erkennen kann. Bei geringer Differenz der Mittelwerte habe ich den mittleren Fehler der Differenz errechnet. Er wird bestimmt nach der Formel

$$v_{diff} = \sqrt{v^2_{BZ\text{-}P.I.} + v^2_{BZ\text{-}Dep.B}}$$

Bei einem Unterschied in beiden Behandlungsperioden, der außerhalb des Zufallsbereiches liegt, übersteigt 3vdiff nicht die Differenz der Mittelwerte (Martini).

Die oben genannten Indices beziehen sich auf die Blutzuckerwerte bei Gebrauch von P.I. und Depotinsulin Bayer. Bei zwei Patienten konnte ich rechnerisch den Vergleich zwischen diesen beiden Depotinsulinen führen.

Bei der klinischen Prüfung eines Pharmakons soll der Versuchsperiode eine Kontrollperiode folgen (Martini). Nach der Anwendung

von Depotinsulin müßte man demnach wieder ein Zeitlang N.I. verabreichen. Praktisch stößt diese Forderung häufig auf Schwierigkeiten, da die meisten Patienten — wenn sie gut eingestellt sind — auf ihre Entlassung drängen. Aus einer deutlichen Beeinflussung eines vorher lange Zeit stabilen Blutzuckers sind aber auch schon Schlüsse auf die Wirksamkeit eines neuen Insulins zu ziehen, namentlich wenn solche Beeinflussung häufig festgestellt werden kann (Becker-Freyseng und Veiel; Constam). — Wiederholt sind Kontrollen mit N.I. nach der Depotbehandlung gemacht worden. So berichtet Hagedorn, daß bei Kontrollversuchen mit N.I. sofort wieder große Blutzuckerschwankungen aufgetreten sind. Becker-Freyseng und Veiel sahen meist wieder eine Verschlechterung der Stoffwechsellage in der Kontrollperiode auftreten.

Bei 2 Patienten hatte ich die Gelegenheit, die P.I.-Periode mit einer nachfolgenden N.I.-Periode zu vergleichen. Beide werden unten aufgeführt.

Becker-Freyseng und Veiel erwähnen allerdings, daß der Wert der Kontrollperioden stark gemindert ist, da infolge einer stärkeren Toleranzverbesserung durch Depotinsulin verschiedene Verhältnisse vor und nach der Versuchsperiode bestehen.

Von den jetzt aufgezählten Patienten erhielten 2 Kranke Deposulin und P.I.; 8 Kranke P.I.; 1 Kranker Z.P.I., 1 Kranker Depotinsulin Bayer und 2 Kranke P.I. und Depotinsulin Bayer.

1.) Patient A.B., 31 Jahre.

Im Frühjahr 1936 wurde zum ersten Mal Zucker im Harn des Patienten nachgewiesen. Im Oktober desselben Jahres wurde er im schweren Koma eingeliefert. Von seiner Entlassung am 1. 3. 37 bis zum Oktober 37 hat er keine Beschwerden gehabt. Nach einer Erkältung im Anfang Oktober 37 fühlte der Patient sich elend. Der Hausarzt stellte Nasenpolypen fest. Vor ihrer Entfernung kam der Kranke zur Einstellung seines Diabetes in die Medizinische Klinik.

N.I. : 120 E (40-40-40); Deposulin: 120 E (60-60);

P.I. : 120 E(60-60).

Der Zuckerhaushalt des Patienten war sehr labil. Bei N.I. (25. 10. — 10. 11. 37) Nüchterblutzucker zwischen 320 und über 400 mg%. Bei

(BZ bedeutet in der folgenden Aufstellung den mittleren Nüchternblutzucker, HZ den mittleren Harnzucker.)

Deposulin (11. 11. — 14. 12. 37) Nüchternblutzucker zwischen 124 und 285 mg% (dabei Tagesschwankungen bis auf 63 mg% herab. Bei P.I. (15. 12. 37 — 7. 1. 38) Nüchternblutzucker zwischen 80 und 270 mg%. Die Tagesschwankungen waren in dieser Periode allerdings wesentlich geringer als bei dem Gebrauch von Deposulin (s. dazu S. 36 unter Nr. 2). — In der N.I. — und in der Deposulin-Periode trat je einmal eine hypoglykämische Reaktion auf. — Der Zeitraum der N.I.- und der der P.I.-Behandlung können nicht verglichen werden, da in der Zwischenzeit die Kohlehydrate von 50 auf 65 g vermehrt wurden. —

Auch die ausgeschiedenen Harnzuckermengen schwankten sehr stark (zwischen 28 und 163 g bei N.I.: zwischen 11 und 84 g bei Deposulin; zwischen 6 und 137 g bei P.I.).

Bei diesem Patienten keine bessere Beeinflussung des Kohlehydrathaushalts durch die Depotbehandlung.

2.) Patientin A.B., 14 Jahre.

Von Anfang Mai bis Anfang Juni 1937 hat die Kranke einen Rachen-Mandelkatarrh durchgemacht. Vom Beginn dieser Erkrankung an ist die Patientin immer sehr durstig gewesen und hat viel getrunken. Am 15. 6. 1937 wurde sie mit einem Blutzuckerwert von 280 mg% und einer Zukkerausscheidung von 58 g eingewiesen.

N.I.: 40E (20-20); P.I.: 40 E (20-20); Kohlehydrate: 100 g
BZ bei N.I. = 262 mg%; v = 20,8 (7-tägige Periode vom 2. 7. ab)
BZ bei P.I. = 119 mg%; v = 17,4 (9-tägige Periode vom 20. 7. ab)
HZ bei N.I. = 24 g; v = 5,8
HZ bei P.I. = 0.

Nach der P.I.-Periode erhielt die Patientin wieder 2mal 20 E N.I. Daraufhin stieg der Blutzucker über 186 auf 234 mg%. Die Tagesschwankungen waren groß; einmal trat jetzt eine Hypoglykämie auf. — Nach 4 Tagen erhielt die Patientin wieder P.I., worauf der Blutzucker auf 156 mg% abfiel. Auch der Harnzucker, der inzwischen aufgetreten war (bis 34 g), verschwand wieder. Nach 6 Tagen wurde erneut P.I. abgesetzt. Sofort stieg der Nüchternblutzucker an und schwankte zwischen 198 und 293 mg%.

Während einer zweiten Klinikbehandlung (die Patientin war am 25. 12. 37 im Koma eingewiesen worden), erhielt die Patientin: Deposulin: 100 E (55-45); dann P.I. 100 E (55-45); Kohlehydrate 60 g.
BZ bei Deposulin = 303 mg%; v = 33 (vom 2. 2. 38 bis 9. 2. 38)
BZ bei P.I. = 164 mg%; v = 41,5 (vom 11. 2. 38 bis 16. 2. 38)
HZ bei Deposulin = 34,8 g; v = 7,5
HZ bei P.I. = 35 g; v = 4,1.

Während der ersten Klinikbehandlung kam die Patientin durch den Gebrauch von P.I. auf normale Werte. Hier ist der Vorteil der Depotbehandlung sehr augenscheinlich. Bei der zweiten Klinikbehandlung wurde der Blutzucker durch P.I. besser beeinflußt als durch Deposulin. Die Harnzuckerausscheidung blieb gleich.

3.) Patient J.G., 55 Jahre.

Zum ersten Male wurde im Januar 1929 Zucker im Harn des Patienten gefunden. Seit dieser Zeit war der Kranke 5mal zur Koma-Behandlung in der Medizinischen Klinik. Letzte Klinikbehandlung vom 24. 1. bis 9. 3. 38.

N.I.: 60 E (20-20-20); P.I.: 60 E (40-20): Kohlehydrate: 75 g

BZ bei N.I. = 324 mg%; v = 18 (vom 8. 2. bis zum 20. 2. 38)

BZ bei P.I. = 173 mg%; v = 33,7 (vom 22. 2. bis zum 28. 2. 38)

HZ bei N.I, = 24,2 g: v=14,4

HP bei P.I. = 26,5 g; v = 12,9.

In der Folgezeit wurde die P.I.-Dosis auf 45 E vermindert. Der Blutzucker blieb auf ziemlich gleicher Höhe, schwankte aber stärker. Dagegen stieg der Harnzucker an.

Eine günstige Beeinflussung des Blutzuckers wurde auch bei diesem Patienten durch die Depotbehandlung erzielt. Die Zuckerausscheidung wurde nicht gebessert. Es trat also keine Änderung in der Kohlehydrattoleranz ein.

4.) Patientin K.B., 67 Jahre.

Im September 1936 war die Kranke zum ersten Mal in klinischer Behndlung. Zum zweiten Male lag sie vom 18. 8. bis zum 27. 10. 37 in der Klinik. — Neben der Zuckerkrankheit bestand bei der Patientin noch eine Herzinsuffizienz. Es wurde der Krankn deshalb eine kochsalzfreie Diät verordnet.

Die P.I.-Behandlung konnte bei dieser Patientin nicht mit der vorangegangenen N.I.-Behandlung verglichen werden, da kurz vor und nach der Umstellung die Insulin- und Kohlehydratmengen geändert worden waren. — 8 Tage vor der Entlassung wurde die Patientin wieder auf N.I., das sie zu Hause spritzen sollte, umgestellt. Mit dieser Zeit und der P.I.-Periode war ein Vergleich möglich.

P.I.: 90 E (45-45); N.I.: 90 E (30-30-30); Kohlehydrate: 75 g

BZ bei P.I. = 241 mg%; v = 19,3 (vom 25. 9. bis 18. 10. 37)

BZ bei N.I. = 234 mg%; v = 12 (vom 19. 10. bis 26. 10. 37)

HZ immer 0.

Nachdem sich der Zuckerhaushalt in der ersten Zeit der Klinikbehandlung beruhigt hatte, konnte bei dieser Patientin in der Wirkung auf den Blutzucker und auf die Kohlehydrattoleranz kein Unterschied zwischen P.I. und N.I. festgestellt werden ($BZ_{diff}=7$; $v_{diff}=22{,}8$).

Der einzige Vorteil war bei der P.I.-Behandlung die Einsparung einer täglichen Injektion.

5.) Patient H.D., 14 Jahre.

Im November 1937 wurde bei dem Jungen eine Appendektomie vorgenommen. Die Operationswunde eiterte längere Zeit. Am 13. 2. 38 klagte der Patient übr starke Schluckbeschwerden. Es wurde ein Rachenabszeß festgestellt. Nach Gurgeln entleerte sich der Abszeß. Trotzdem verschlechterte sich das Allgemeinbefinden noch weiterhin. Am 15. 2. wurde der Patient im Koma eingeliefert. Am ersten Tage der Klinikbehandlung erhielt der Kranke insgesamt 280 E N.I.; später

N.I.: 70 E (20-25-25); P.I.: 70 E (40-30); Kohlehydrate: 75 g
BZ bei N.I. = 155 mg%; v = 8,8 (vom 12. 3. bis 17. 3. 38)
BZ bei P.I. = 102 mg%; v = 14,1 (vom 18. 3. bis 24. 3. 38).

Da bei der Behandlung mit N.I. eine Hypoglykämie aufgetreten war, wurde der Patient auf P.I. umgestellt. Während der Behandlung mit P.I. kam es trotz des niedrigeren Nüchternblutzuckers zu keiner Hypoglykämie. Vor der Entlassung wurde die P.I.-Menge um 10 E vermindert.

Dieser Patient hatte einen deutlichen Vorteil von der Depotbehandlung.

6.) Patientin B.F., 31 Jahre.

Seit 7—8 Monaten verspürte die Patientin eine große Schwäche in den Beinen: von dieser Zeit ab Gewichtsverlust, anhaltendes Hungergefühl, Pruritus, häufig Geschwüre. Als die Kranke Ende August 37 wegen dieser Beschwerden die Klinik aufsuchte, wurde Zucker im Harn festgestellt. Es bestand außerdem eine Vergrößerung der Schilddrüse, Haarausfall, starkes Schwitzen und eine Tachycardie. Klinische Einstellung der Patientin vom 2. 12. 37 bis zum 4. 3. 38.

N.I.: 70 E (35-35); P.I.: 70 E (35-35); Kohlehydrate: 40 g
BZ bei N.I. = 256 mg%; v=19 (vom 5. 1. 38 bis 11. 1. 38)
BZ bei P.I.: = 134 mg%; v = 17,7 (vom 15. 1. 38 bis 27. 1. 38)
HZ bei N.I. = 4,6 g; v = 5,2
HZ bei P.I. = 0.

Die Patientin machte in der Klinik eine hochfieberhafte Streptokokkenangina durch, die sich aber fast gar nicht auf den Blutzucker auswirkte. Lediglich Azeton und Azetessigsäure wurden vorübergehend im Harn nachgewiesen.

P.I. wurde in gleicher Menge und zu gleicher Zeit weitergegeben.

Auch bei dieser Patientin kann epikritisch ein Vorteil der Depotbehandlung festgestellt werden.

7.) Patientin G.K., 31 Jahre.

Kurz vor Weihachten 1937 ging die Patientin zum Arzt, weil sie sich sehr schlapp und elend fühlte und immer starken Durst hatte. Damals wurde zum ersten Mal Zucker im Harn gefunden. Vom 29. 3. bis zum 26. 4. 1938 war die Patientin zur Einstellung ihres Diabetes in der Klinik. Bei der Aufnahme bestand eine Vergrößerung der Leber (Leberrand 1 Querfinger unter dem Rippenrand zu tasten).

N.I.: 75 E (30-20-25); P.I.: 60 E (30-30); Kohlehydrate: 75 g

BZ bei N.I. = 282 mg%; v = 17 (vom 8. 4. bis 12. 4. 38)

BZ bei P.I. = 228 mg%; v = 13,7 vom 19. 4. bis 23. 4. 38)

HZ bei N.I. schwankend zwischen 0 und 25 g

HZ bei P.I. = 7,5; v = 2,25.

Bei der Behandlung mit N.I. traten wiederholt Hypoglykämien auf, die bei der P.I.-Behandlung trotz des tieferen Nüchternblutzuckers nicht mehr in Erscheinung getreten sind. Die Tagesschwankungen waren in der P.I.-Periode geringer als bei Gebrauch von N.I. — Die vergrößerte Leber verkleinerte sich während der Klinikbehandlung wieder.

60 E P.I. hatten bei dieser Patientin eine günstigere Wirkung als 75 E N.I. Die Patientin betonte selbst stark die subjektive Besserung durch P.I.

8.) Patient J.M., 53 Jahre.

Seit März 1931 war der Patient 7mal in stationärer Behandlung der Medizinischen Klinik. Außer an Zuckerkrankheit litt der Patient an einer produktiv-cirrhotischen Tuberkulose der Ober- und Mittelfelder beider Lungen. Im Mai 1935 war ein Pneumothorax angelegt worden. Späterhin Thorakokaustik und Anlage eines Oleothorax. — Letzte Klinikbehandlung: 11. 5. bis 11. 7. 37. — Kohlehydrate: 75 g.

Zu Beginn der Behandlung erhielt der Patient 50 E N.I. (25-25). Die Blutzuckerwerte schwankten zwischen 255 und 320 mg%. Wegen des Lungenbefundes mußte für eine möglichst gute Einstellung gesorgt werden. Deshalb wurde die Insulinmenge gesteigert. Man gab schließlich 100 E N.I. (30-30-20-30). Da jetzt Hypoglykämien auftraten, mußte N.I. wieder vermindert werden (30-30-20-10). Der Patient wurde dann auf P.I. umgestellt, von dem er 100 E (30-30-40) reaktionslos vertrug. Eine Zeitlang lag der Nüchternblutzuckerspiegel ziemlich konstant bei 160 mg%. Später traten doch wieder erhebliche Schwankungen des Nüchternblutzuckers (zwischen 110 und 225 mg%) auf. Ob sie nur durch Diätfehler (der Patient nahm heimlich Kohlehydrate zu sich) zu erklären sind, konnte nicht sicher festgestellt werden. Jedenfalls war die Einstellung nicht ideal.

Der Patient hatte aber doch Vorteil vom P.I., denn mit N.I. konnte der große Insulinbedarf des Kranken wegen der auftretenden Hypoglykämien nicht gedeckt werden.

9. Patient C. Sch., 37 Jahre.

1932 klagte der Patient über starken Durst. Im Januar 1933 wurde zum ersten Mal Zucker im Harn nachgewiesen. Am 29. 1. 34 kam er in präkomtösem Zustand in die Klinik; Entlassung am 17. 2. 34. Am 8. 6. 37 wieder Einweisung wegen Coma incipiens. Klinikbehandlung bis zum 21. 8. 37.

N. I.: 70 E (30-20-20); lange Zeit auch 20-20-10-20); P. I. wurde bis auf 100 E (50-50) gesteigert.
Kohlehydrate: 90 g.

Bei N. I. schwankte der Nüchternblutzucker zwischen 278 und 357 mg% (in der Zeit vom 16. 6. bis 5. 7. 37); dabei Tagesschwankungen bis auf 76 mg% herab. Bei der Depotbehandlung (6. 7.—28. 8. 37) lagen die Blutzuckerwerte zwischen 136 und 358 mg%. Auch hier kamen noch erhebliche Tagesschwankungen vor, allerdings nicht in dem Ausmaße wie bei N. I. (S. dazu S 37 unter 8.) Ebenfalls die Harnzuckerwerte waren in beiden Behandlungsperioden sehr verschieden groß.

Der Patient hatte keinen Vorteil von der Depotbehandlung. Auch mit einer Insulinmenge, die um 30 E höher lag als in der N. I.-Periode, konnte eine Nivellierung der Blut- und Harnzuckerwerte durch P. I. nicht erreicht werden.

10. Patientin T. W., 60 Jahre.

Diabetes seit Ende 1933. Seit dieser Zeit war die Patientin fünfmal zur Einstellung ihres Zuckerhaushaltes in klinischer Behandlung; zuletzt vom 17. 1. bis 24. 2. 38. Die Kranke war wegen Verdachts auf Coma incipiens in die Klinik eingewiesen worden.

N. I.: 65 E (30-20-15); P. I.: 65 E (25-20-20); Kohlehydrate: 60 g.

Bei N. I. (17.—30. 1. 38) lagen die Nüchternblutzuckerwerte zwischen 257 und 385 mg%. Dabei schwankte der Blutzucker im Laufe eines Tages zwischen 40 und 385 mg%. Durch P. I. (31. 1.—24. 2. 38) wurden die Nüchternwerte gesenkt. Sie schwankten an den verschiedenen Tagen aber noch zwischen 52 und 261 mg%. Die Tagesschwankungen waren nicht mehr so enorm groß wie bei der N. I.-Behandlung (S. dazu S. 37 unter 10). Hypoglykämien traten nicht mehr auf. Auch der Harnzucker fiel ab auf Werte zwischen 0 und 8 g.

Die Patientin war mit P. I., von dem sie auch 3 Injektionen täglich bekam, besser eingestellt als mit N. I. Vor allem konnten die starken Tagesschwankungen und die Hypoglykämien vermieden werden.

11. Patientin A. Sch., 38 Jahre.

Seit November 1937 weiße juckende Hautflecken am rechten Bein. Daraus entwickelten sich im April 38 Ulcera cruris. Die Patientin begab

sich jetzt in die Behandlung eines Arztes, der Zucker im Harn feststellte.

Klinikbehandlung vom 13. 6. bis 2. 7. 38.

Nach der Aufnahme Blutzucker: 175 mg%; Harnzucker: 77 g; Aceton stark +; Acetessigsäure: +. Am 7. Tag der Klinikbehandlung begann man N. I. zu spritzen. 2×20 E waren zuviel; deshalb wurde die Einheitenzahl auf 2×10 vermindert. Nach 8 Tagen Umstellung auf Z. P. I. 1×25 E; Kohlehydrate: 50 g.

BZ bei N. I. = 156 mg%; v = 13,3 (Beobachtungszeit: 8 Tage).
BZ bei Z. P. I. = 164 mg%; v = 9,5 (Beobachtungszeit: 3 Tage).
BZ diff = 8 mg%; vdiff = 5,2.
HZ bei N. I. = 17 g; v = 6,5.
HZ bei Z. P. I. = 5 g; v = 1,6.
HZ diff = 12 g; v diff = 6,7.

3vdiff überschreitet beim Blut- und beim Harnzucker die Werte von BZdiff bzw. HZdiff. Es bestand also kein Unterschied zwischen der N. I.- und der Z P. I.-Periode. Da aber die Patientin mit einer Spritze Z. P. I. (5 E mehr) am Tag gleich gut eingestellt war wie mit 2 Spritzen N. I., bedeutet der Gebrauch von Z. P. I. doch einen Vorteil für die Patientin. — Die Z. P. I.-Periode ist bei dieser Patientin sehr kurz. Bei einer ambulanten Kontrolle am 9. 7. 38 wurde ein Blutzuckerwert von 129 mg% festgestellt. Damit war der Blutzucker der Patientin auf normale Werte gesunken.

12. Patient E. F., 20 Jahre.

Die Zuckerkrankheit des Patienten besteht seit dem Sommer 1935. Eine Kousine des Kranken hat auch einen Diabetes und ist auch in der Klinik behandelt worden (s. S. 45 unter 6).

Der Patient war in einer ersten 14tägigen Klinikbehandlung von Deposulin Brunnengräber auf Depotinsulin Bayer umgestellt worden. In der Depusulin-Periode (13.—18. 5. 38) schwankte der Nüchternblutzucker nur zwischen 247 und 265 mg%. Nach dem Gebrauch von Depotinsulin (18.—28. 5. 38) sank der Nüchternblutzucker. Er schwankte aber sehr stark (Werte zwischen 148 und 254 mg%). Die Tagesschwankungen waren allerdings geringer als bei dem Gebrauch von Deposulin (s. dazu S. 37 unter 11). Bei der Entlassung betrug der Blutzucker 216 mg%, die letzte Harnzuckermenge 9 g. —

Während der 2. Klinikbehandlung erhielt der Patient zunächst auch Depotinsulin Bayer (vom 3. 8. bis 7. 9. 38). Mit 64 E (32—32) kam der Patient nicht aus. Das Depotinsulin wurde allmählich bis auf 120 E (60-60) gesteigert. Auch jetzt war der Patient noch nicht gut eingestellt. Der Nüchternblutzucker schwankte zwischen 79 und 228 mg%, der Harn-

zucker zwischen 33 und 109 g. — Daraufhin spritzte man dem Patienten N. I. (8. 9.—3. 10. 38). Mit 105 E (35-35-35) konnte der Zuckerstoffwchsel besser reguliert werden als mit 120 E P. I. Der Blutzucker schwankte zwischen 115 und 174 mg%. Mit dem Harn wurde zuletzt kein Zucker mehr ausgeschieden.

Die verabreichte Kohlehydratmenge betrug während der Depotbehandlung 90 g; während der N. I.-Periode allerdings nur 55 g.

Es war nicht möglich, diesen Patienten auf Depotinsulin Bayer einzustellen. N. I. wirkte bei ihm deutlich günstiger.

13. Patientin B. N., 15 Jahre.

Seit Januar 1938 hat die Patientin 32 Pfund an Gewicht abgenommen. Sie klagte auch über sehr starken Durst. Der Arzt, zu dem sie ging, stellte Zucker im Harn fest und wies sie am 22. 4. 38 zur Einstellung in die Klinik ein.

N. I.: 60 E (30-30); P. I.: 40 E (1× tägl.); Depotinsulin Bayer: 40 E (1× tgl.); Kohlehydrate: 87 g.

Insulin- und Kohlehydratmengen wurden in der N. I.-Periode (27. 4. bis 16. 5. 38) wiederholt gesteigert. Deshalb gebe ich keinen mittleren Blutzucker an. Er bewegte sich zwischen 170 und 214 mg%.

BZ bei P. I. = 140 mg%; v = 30,9 (18.—31. 5. 38).

BZ bei DepB. = 145 mg%; v = 10,4 (2.—10. 6. 38).

BZdiff = 5 mg%; vdiff = 29,1.

Bei dieser Patientin bestand also kein Unterschied in der Wirkung von P. I. und Depotinsulin Bayer. Gegenüber der N. I.-Behandlung wies die Depotbehandlung deutliche Vorzüge auf. Mit einer täglichen Injektion und einer um 20 E niedrigeren Insulinmenge in der Depotperiode war die Patientin gut eingestellt.

14. Patientin M. W., 27 Jahre.

Im Juli 1929 wurde der Diabetes der Patientin festgestellt. Die Patientin hat oft die empfohlene Diät nicht gehalten und die verordnete Menge Insulin nicht gespritzt. (Die Patientin ist debil.) Sie wurde daher häufig im Koma in die Klinik eingewiesen. Insgesamt stand sie von 1929 bis 1938 12 mal in stationärer Behandlung; zuletzt vom 14. 3. bis zum 11. 6. 38. Sie kam diesmal wegen einer Bronchopneumonie. Der Lungenbefund ging allmählich zurück, so daß sie am 24. 4. für 2 Tage Urlaub bekam. Am nächsten Morgen wurde die Patientin im hypoglykämischen Schock wieder eingeliefert. Nach fast 3wöchentlicher Behandlung mit N. I. wurde die Patientin auf Depotinsulin umgestellt. Zuerst erhielt sie P. I. und später Depotinsulin Bayer.

N. I.: 75 E (25-25-25); P. I.: 75 E (45-30); Depotinsulin Bayer: 75 E (45-30); Kohlehydrate 75 g.

BZ bei N. I. = 266 mg%; v = 14,2 (vom 5. 5. bis 12. 5. 38).

BZ bei P. I. = 145 mg%; v = 45,2 (vom 14. 5. bis 24. 5. 38).

BZ bei DepB. = 136 mg%; v = 51,9 (vom 27. 5. bis 8. 6. 38).

BZN. I.-BZP. I. = 121 mg%; v diff = 42,9.

BZP. I.-BZDep. B. = 9 mg%; v diff = 25,4.

HZ bei N. I. = 10,1 g; v = 5,9.

HZ bei P. I. = 3 g; v = 8,28.

HZ bei Dep. B. = 0 g.

Bei dieser Patientin bestand also ein deutlicher Vorteil der Depotbehandlung gegenüber der N. I.-Behandlung. Die beiden Depotpräparate waren in ihrer Wirkung gleich.

Zusammenfassung.

An 14 Kranken, die längere Zeit in der Klinik aufgenommen waren, wurde die Wirkung verschiedener Depotinsuline geprüft. Es zeigte sich, daß 9 Patienten bei der Depotbehandlung besser eingestellt waren als bei der Therapie mit N.I. Bei 3 Kranken war kein Unterschied in der Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt zwischen beiden Insulinarten festzustellen. Bei allen 3 Patienten wurde allerdings bei der Depotbehandlung die Zahl der täglichen Injektionen um eine herabgesetzt. — 1 Patient hatte von der Behandlung mit N.I. den größeren Vorteil. — Zweimal konnte das Deposulin mit P.I. verglichen werden. Einmal war kein Unterschied zwischen beiden Präparaten zu bemerken; das andere Mal wirkte P.I. deutlich besser. P.I. und Depotinsulin Bayer bekamen 2 Patientinnen. Jedesmal waren beide Präparate von gleicher Wirksamkeit.

Bei 11 Patienten wurden die Tagesschwankungen in der N.I.- und in der Depotinsulin-Periode verglichen. 7mal war die Stabilität besser bei Depotinsulin; 3mal wae sie besser bei N.I.; einmal bestand kein Unterschied (dazu s. S. 37 unter 7). — Bei Gebrauch von Deposulin waren die Tagesschwankungen immer größer als bei Gebrauch von anderen Depot-Insulinen; (2mal Deposulin: P.I.; 1mal Deposulin: Depotinsulin Bayer). — P.I. und Depotinsulin Bayer wirkten bei einer Patientin gleich; bei einer anderen Patientin geringere Tagesschwankungen durch P.I.

Literaturangabe.

Martini: Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung.
Martini-Schuler: Klin. Wschr. 1937 (1932) Nr. 11.
— — Klin. Wschr. 1937 Nr. 32.
Schuler: Klin. Wschr. 1937 Nr. 32.
— Klin. Wschr. 1938 Nr. 3.
Ammon: Therapie der Gegenwart 1938 Nr. 6.
Banse: Med. Welt 1938 Nr. 38.
Becker-Freyseng, Veiel: Med. Welt 1938 Nr. 38.
Beckermann-Weitzäcker: Klin. Wschr. 1938 Nr. 38.
Beckert: Münch. Med. Wschr. 1938 Nr. 41.
Bernhardt-Strauch: Zeitsch. f. klin. Medizin 1926 104. Bd.
Bertram: Med. Klinik 1938 Nr. 36.
Boller-Pilgerstorfer: Klin. Wschr. 1938 Nr. 31.
Bratusch-Marrain: Med. Wschr. 1930 Nr. 17.
Clausen, J.: Ugeskrift for Laeger 1935 Nr. 45.
V. Clausen-Lottrup: Ugeskrift for Laeger 1935 Nr. 29.
Constam: Schweiz. Med. Wschr. 1938 Nr. 20.
Dussik: Klin. Wschr. 1938 Nr. 22.
Falta: Die Zuckerkrankheit.
— Klin. Wschr. 1937 Nr. 47.
Frey: Med. Klinik 1937 Nr. 9.
— Med. Klinik 1937 Nr. 52.
Hagedorn: Schweiz. Med. Wschr. 1938 Nr. 2.
Heinsen-Reinwein: Dtsch. Med. Wschr. 1938 Nr. 10.
Holland-Weyer: Münch. Med. Wschr. 1938 Nr. 6.
Joslin: The Treatment of Diabetes mellitus. 6. Aufl. London 1937.
Katsch: Klin. Wschr. 1937 Nr. 11.
— Med. Welt 1937 Nr. 51.
— Med. Welt 1937 Nr. 52.
Katsch-Klatt: Med. Klinik 1937 Nr. 11.
Katsch-Scholderer-Klatt: Zeitschr. f. klin. Medizin 1936, 129. Band.
Kestermann-Schleining: Zeitschr. f. klin. Medizin 1938, 133. Band.

Klein-Grosse: Zeitschr. f. experim. Medizin 1936, 98. Bd.
Köster: Fortschritte der Therapie 1938 Heft 9.
Linneweh-Eitel: Klin. Wschr. 1938 Nr. 43.
Maier-Weinertsgrün: Klin. Wschr. 1936 S. 1245.
Maly: Med. Klinik 1928 Nr. 18.
Ottow: Münch. Med. Wschr. 1929 Nr. 38.
Robbers-Stoll: Med. Klinik 1938 Nr. 37.
Schnetz: Klin. Wschr. 1937 Nr. 29.
Schnohr: Münch. Med. Wschr. 1936 S. 1699.
Schramm: Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1938, 182 Bd.
Schrank: Dtsch. Med. Wschr. 1938 Nr. 47.
Schweers: Klin. Wschr. 1937 Nr. 11.
Stephan: Münch. Med. Wschr. 1929, S. 1579.
Störring: Fortschritte d. Therapie 1938, Heft 1.
Stötter: Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1938, 182. Bd.
Strauch-Bernhardt: Zeitschr. f. klin. Medizin 1926, 104. Bd.
Strieck: Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1938, 182. Bd.
Taeger-Danish: Klin. Wschr. 1937 Nr. 47.
Umber: Dtsch. Med. Wschr. 1938 Nr. 29.
Umber-Störring: Klin. Wschr. 1936 Nr. 47.
Umber-Störring-Föllmer: Klin. Wschr. 1938 Nr. 13.
Umber-Störring-Glet: Klin. Wschr. 1938 Nr. 6.
Urstadt: Dtsch. Med. Wschr. 1937 Nr. 29.
Wagner: Wiener Med. Wschr. 1938 Nr. 13.
Wolff: Schweiz. Med. Jahrbuch 1937.
Zirwer: Klin. Wschr. 1937 Nr. 32.

LEBENSLAUF.

Am 30. Dezember 1913 wurde ich, Fritz Rösel, in Bonn geboren. Von Ostern 1920 bis Ostern 1924 besuchte ich die ev. Volksschule und danach 9 Jahre das ev. Pädagogium in Godesberg. Nach der Reifeprüfung Ostern 1933 war ich ein halbes Jahr im Arbeitsdienst. Vom Winterhalbjahr 1933/34 bis zum Winterhalbjahr 1938/39 studierte ich Medizin an der Universität Bonn. Dort bestand ich im Feberuar 1936 das Physikum und im Frühjahr 1939 das medizinische Staatsexamen.

Es ist mir eine liebe Pflicht, Herrn Professor Dr. Martini für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Schuler für alle Anregungen bei der Ausführung meiner Arbeit an dieser Stelle zu danken.